

P.I.
(043)621.39
2020
Si27

PROYECTO INTEGRADOR DE LA CARRERA DE
INGENIERÍA EN TELECOMUNICACIONES

APLICACIÓN DE TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE SEÑALES EN LA
IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE CRISIS
EPILEPTICAS

Claudio Sebastián Sigvard
Estudiante

Dra. Inés Samengo
Directora

Miembros del Jurado
Dr. Mariano Fernández Corazza
Dr. Jorge Osmar Lugo

17 de Diciembre de 2020

Departamento de Física Médica

Instituto Balseiro
Universidad Nacional de Cuyo
Comisión Nacional de Energía Atómica
Argentina

INVENTARIO 24106

30.04.21

Biblioteca Leo Falicov

A Lucia Sammy Diaz

Índice de acrónimos y abreviaturas

CSS: *Consciousness Seizure Scale*

Der: Derecho

DF: *Data Frame*

EEG: Electroencefalograma

EI: *Epileptogenic Index*

HEC: Hospital El Cruce

IO: *Input Output*

Izq: Izquierdo

K-S: Kolmogorov-Smirnov

LF: Lóbulo Frontal

LFP: *Local Field Potential*

LP: Lóbulo Parietal

LT: Lóbulo Temporal

MRI: *Magnetic Resonance Imaging*

PC: *Principal Component*

PCA: *Principal Component Analysis*

ROC: *Receiver Operating Characteristic*

Índice de contenidos

Índice de acrónimos y abreviaturas	v
Índice de contenidos	vii
Índice de figuras	ix
Índice de tablas	xiii
Resumen	xv
Abstract	xvii
Prefacio	1
1. Introducción	3
1.1. Potencial de campo local	3
1.2. Ritmos cerebrales	4
1.3. Epilepsia	5
1.4. Algoritmos de detección	6
1.5. Objetivos de este trabajo	7
2. Métodos	9
2.1. Base de datos de crisis epilépticas	9
2.1.1. Electroencefalogramas profundos	10
2.1.2. Identificación de crisis por expertos	11
2.1.3. Pérdida de conciencia durante la crisis	11
2.1.4. Implementación	12
2.2. Análisis de covarianza	13
2.2.1. Análisis de componentes principales	14
2.2.2. PCA sobre una ventana deslizante	15
2.2.3. Blanqueamiento	16
2.3. Pruebas estadísticas	18
2.3.1. Kolmogorov-Smirnov	18
2.3.2. <i>t-test</i>	18
2.3.3. <i>u-test</i>	18
2.4. <i>Epileptogenic index</i>	18

3. Resultados	21
3.1. Caracterización estadística de crisis	21
3.1.1. Prueba de Kolmogorov-Smirnov	23
3.1.2. Media y Varianza	24
3.1.3. Conclusiones del análisis estadístico	26
3.2. Detección de crisis	26
3.2.1. Blanqueamiento de señal	27
3.2.2. Análisis de componentes principales	28
3.2.3. Detección	29
3.2.4. Desempeño	30
3.3. Consciousness Seizure Scale	31
3.3.1. Correlación entre preguntas	31
3.3.2. Correlación entre CSS y características temporales de la crisis	31
3.4. Caracterización electrofisiológica del índice CSS	33
3.4.1. Componente principal y CSS	33
3.4.2. Autovector principal y CSS	34
3.5. Disgregación de CSS	34
3.6. Correlación disgregada	35
3.6.1. Componente principal y CSS disgregado	35
3.6.2. Autovector principal y CSS disgregado	36
3.7. Análisis espacial	37
4. Conclusiones	41
4.1. Características estadísticas de crisis	41
4.2. Algoritmo de detección	41
4.3. Caracterización electrofisiológica del índice CSS	42
4.4. Disgregación del índice CSS	42
4.5. Análisis espacial	43
4.6. Conclusión	43
A. Ubicación de contactos	47
B. Histogramas de p-values K-S	53
C. Variaciones anormales en el componente principal	55
Bibliografía	57
Publicaciones asociadas	63
Agradecimientos	65

Índice de figuras

1.1. Izquierda, simulación de disparos representados por puntos de una población sincronizada de neuronas. Derecha, potencial de campo local producto de los disparos de la población neuronal.	4
1.2. Izquierda, persona con electrodos intracraneales profundos implantados. Derecha, persona con electrodos intracraneales implantados en la superficie del cerebro.	6
2.1. Representación grafica de electrodos profundos con diferente cantidad de contactos, o puntos de registro.	10
2.2. Visualización de la posición de los macroelectrodos implantados en el paciente HEC 010 mediante una imagen realizada por resonancia magnética y una representación con un modelado 3D. El electrodo está indicado en blanco para las imágenes MRI, con la posición de sus contactos representada por puntos.	10
2.3. Registros de los primeros 5 contactos involucrados en la crisis numero 5 del paciente HEC 002. El orden de involucramiento es vertical hacia abajo. Marca de inicio de crisis representada en linea vertical verde, marca de fin en rojo.	11
2.4. 5 primeras entradas de la base de datos implementada en un <i>Data Frame</i> del módulo <i>Pandas</i> en <i>Python 3</i>	13
2.5. Datos normales simulados con 3 diferentes matrices de covarianza. Puntos en azul representan un muestreo de 2000 puntos, en fucsia 250. Elipses muestran las curvas de nivel de la distribución de probabilidad de los datos a un desvío estándar.	14
2.6. Ejemplo de PCA sobre una ventana deslizante en una distribución normal bivariada con varianza dependiente del tiempo. A , señal bidimensional $\vec{S}(t) = [x_1(t), x_2(t)]$. B , gráfico de puntos de la distribución de probabilidad $P(x_1, x_2)$. C , componente principal del análisis de la señal $\vec{S}(t)$ en función del tiempo, con un tamaño de ventana de 250 muestras y superposición de 249 muestras.	16
2.7. Ejemplo de PCA sobre una ventana deslizante en una distribución normal bivariada con un cambio de varianza en una dimensión ortogonal a la de máximo cambio. A , señal bidimensional $\vec{S}(t) = [x_1(t), x_2(t)]$. B , gráfico de puntos de la distribución de probabilidad $P(x_1, x_2)$. C , componente principal del análisis de la señal $\vec{S}(t)$ en función del tiempo, con un tamaño de ventana de 250 muestras y superposición de 249 muestras.	16
2.8. Ejemplo de PCA sobre una ventana deslizante utilizando la señal de la Figura 2.7 A luego de un proceso de blanqueamiento. A , señal bidimensional $\vec{S}'(t) = [x'_1(t), x'_2(t)]$. B , gráfico de puntos de la distribución de probabilidad $P(x'_1, x'_2)$. C , componente principal del análisis de la señal $\vec{S}'(t)$ en función del tiempo, con un tamaño de ventana de 250 muestras y superposición de 249 muestras.	17

3.1. De arriba hacia abajo, registro de tensiones en función del tiempo de una crisis en particular, histogramas de tensiones y potencias para cada una de las bandas de frecuencia. Los datos correspondientes a la zona interictal son mostrados en verde, los respectivos a la zona ictal son indicados con el color rosa.	22
3.2. A la izquierda, histograma en escala lineal de tensiones normalizadas de la banda gamma en la zona interictal, en contraposición de una variable normal simulada. A la derecha, mismo histograma en escala logarítmica.	24
3.3. Gráfico de cajas de distribuciones de varianza de las tensiones de los electrodos involucrados en todas las crisis de un pacientes, separadas por bandas de frecuencias y por zona ictal e interictal. En línea verde punteada se muestra la media de cada una de las distribuciones, así como en naranja llena su mediana, en círculos negros se muestran valores atípicos (<i>outliers</i>).	25
3.4. Gráfico de cajas de distribuciones de varianza de tensiones, separadas por bandas de frecuencias y por zona ictal e interictal del paciente HEC006. Se muestran de forma superpuesta 4 diferentes crisis de este paciente.	25
3.5. Espectrogramas de registros de electrodos involucrados provenientes de crisis de pacientes diferentes.	26
3.6. Curvas de nivel de distribuciones normales que mejor ajustan los datos de todo el registro antes del proceso de blanqueamiento, proyectadas sobre 3 de las 5 bandas de frecuencias, de 3 diferentes crisis.	27
3.7. Curvas de nivel de distribuciones normales que mejor ajustan los datos de la zona ictal después del proceso de blanqueamiento, proyectadas sobre 3 de las 5 bandas de frecuencias, para 3 diferentes crisis. En marrón oscuro, a modo de referencia, es mostrada una esfera unitaria.	28
3.8. Diagrama de procesamiento de la señal EEG, contemplando el filtrado de esta en 5 bandas de frecuencia, su proceso de blanqueamiento y tanto el análisis de componentes principales como su resultado. Referencias gráficas: Líneas verticales verdes representan marca de inicio de crisis provista por médicos, en rojo marca de fin de crisis, línea negra horizontal troquelada representa la media del componente principal en la zona interictal.	28
3.9. Componente principal en función del tiempo antes y después de la aplicación de un filtro media móvil. Referencias gráficas en Figura 3.8.	29
3.10. Ejemplo gráfico de algoritmo de detección con dos diferentes umbrales. Se muestran 3 zonas, ictal, interictal y zona gris donde no se realizan detecciones. En textos de color se muestra el resultado de la detección para cada umbral correspondientemente.	29
3.11. Curva <i>ROC</i> para parámetros óptimos del algoritmo, con y sin el proceso de blanqueamiento. Cada punto del grafico corresponde al conteo de verdaderos positivos y falsos positivos al aplicar un determinado umbral sobre los componentes principales. Puntos rojos y amarillos representan puntos óptimos, donde el porcentaje de verdaderos positivos iguala a al complemento de los falsos positivos.	30
3.12. Matriz de coeficientes de correlación de Pearson entre preguntas, estimada con 26 diferentes crisis.	32
3.13. Distribuciones de duración de crisis, separadas por respuestas, para cada uno de las preguntas. Puntos rojos indican que las medias de las distribuciones son diferentes con una significancia del 1% utilizando un <i>t-test</i> . El resto de referencias gráficas se encuentran en la Figura 3.3.	32
3.14. Distribuciones del tiempo de propagación de crisis, separadas por respuestas, para cada uno de las preguntas. Referencias gráficas en Figura 3.13.	33

3.15. A la izquierda, valores de CSS y componente principal con los que se calcula la correlación $\rho = 0,66$ en el segundo 46 (punto negro del grafico derecho). A la derecha, coeficiente de Pearson, entre el índice CSS y el componente principal en función del tiempo. El tiempo igual a 0 corresponde al inicio de la crisis marcado por los médicos, la escala de intensidad del color representa la significancia de la prueba estadística.	33
3.16. Arriba, coeficiente de Pearson entre el índice CSS y las distintas componentes del autovector del sistema en función del tiempo. Abajo, gráfico de CSS vs componentes del autovector para cada crisis, en los puntos de correlación máxima.	34
3.17. Arriba, distribuciones del componente principal para cada pregunta separadas por respuestas, 60 segundos después del inicio de la crisis. Puntos rojos indican que las medias de las distribuciones son diferentes con una significancia del 1 % utilizando un <i>t-test</i> . Abajo, significancia de la separación de las distribuciones del componente principal. Esta significancia esta representada con el inverso del p-value obtenido al realizar un <i>t-test</i> sobre las distribuciones. La separación de los componentes principales en dos distribuciones esta realizada por las respuesta binaria de la crisis, correspondiente al electrodo observado, a cada una de las preguntas.	35
3.18. Arriba, correlación de Pearson en función del tiempo, entre el componente principal y CSS disgregado, para los 3 grupos de preguntas. El tiempo igual a 0 corresponde al inicio de la crisis marcado por los médicos, la escala de intensidad del color representa la significancia de la prueba estadística. Abajo, gráficos de CSS disgregado contra el componente principal para el máximo de correlación de cada uno de los grupos.	36
3.19. Correlación de Pearson en función del tiempo, entre las componentes del autovector principal y el índice CSS disgregado, para los 3 grupos de preguntas.	37
3.20. Izquierda, distribución de electrodos totales y electrodos involucrados en las 4 diferentes áreas. Derecha, distribución de electrodos involucrados, en las 4 áreas, para cada paciente por separado.	38
3.21. Correlación entre el componente principal y CSS disgregado, en función del tiempo, con electrodos involucrados filtrados en columnas por lóbulo, y filtrados en filas por hemisferios, normalizando el análisis por electrodos.	38
3.22. Correlación entre PC y CSS disgregado, en función del tiempo, con electrodos involucrados filtrados en columnas por lóbulo, y filtrados en filas por hemisferios, normalizando el análisis por crisis.	39
B.1. Histogramas de p-values de una prueba K-S a datos de potencia en la banda alpha. Izquierda zona interictal, derecha zona ictal.	53
C.1. Gráfico superior, coeficiente de Pearson entre PC y CSS disgregado en función del tiempo, para cada grupo. Gráficos inferiores, los 5 autovalores de 3 diferentes crisis, promediados en electrodos involucrados, con comportamientos discontinuos. Utilizamos lineas verticales de colores para marcar el momento de las discontinuidades.	55

Índice de tablas

3.1. Intervalos de frecuencias utilizados para la definición de las diferentes bandas.	21
3.2. Significancia de prueba Kolmogorov-Smirnov para todas las bandas de frecuencias, diferenciando zona ictal e interictal. La hipótesis nula comprende que la distribución de los datos sigue una distribución normal.	23
3.3. Significancia de prueba Kolmogorov-Smirnov para todas las bandas de frecuencias, diferenciando zona ictal e interictal, con igual numero de puntos de tensiones que de potencia en la prueba anterior.	23
3.4. Comparación entre el desempeño del método propuesto (Con Blanqueado), con el mismo método sin el proceso de blanqueamiento (Sin Blanqueado), y con el Índice Epileptógeno (EI).	31
3.5. Valores de correlación máxima para cada banda para cada grupo.	37
3.6. Coeficientes de Pearson máximos para la correlación entre el componente principal y CSS disgregado, filtrando electrodos por hemisferio y lóbulo, normalizando por electrodos, lugar temporal del máximo y su significancia estadística. En cada área el orden de los resultados se muestra en orden creciente del numero de grupo.	39
3.7. Coeficientes de Pearson máximos para la correlación entre el componente principal y CSS disgregado, filtrando electrodos por hemisferio y lóbulo, normalizando por crisis, lugar temporal del máximo y su significancia estadística. En cada área el orden de los resultados se muestra en orden creciente del numero de grupo.	40
A.1. Ubicaciones de los primeros 35 contactos del paciente HEC 002.	47
A.2. Ubicaciones de los últimos 8 contactos del paciente HEC 002.	48
A.3. Ubicaciones de los primeros 40 contactos del paciente HEC 005.	48
A.4. Ubicaciones de los últimos 5 contactos del paciente HEC 005.	49
A.5. Ubicaciones de los primeros 45 contactos del paciente HEC 006.	49
A.6. Ubicaciones de los últimos 9 contactos del paciente HEC 006.	50
A.7. Ubicaciones de los primeros 42 contactos del paciente HEC 008.	50
A.8. Ubicaciones de los últimos 12 contactos del paciente HEC 008.	51
A.9. Ubicaciones de los 39 contactos del paciente HEC 010.	51

Resumen

La epilepsia es una enfermedad del sistema nervioso, la cual produce en la persona que la padece eventos comúnmente llamados crisis epilépticas. Solamente el 70 % de los casos son tratables con medicina química convencional, el resto se deben someter a otros procedimientos (por ejemplo una cirugía), o aprender a convivir con la enfermedad. En aquellos casos que se sometan a un procedimiento quirúrgico, es habitual previo a la cirugía curativa, realizar un estudio utilizando un electroencefalograma (EEG) con electrodos intracraneales. Con el fin de determinar la zona inicial de la crisis y sus caminos de propagación con precisión, se registra la actividad eléctrica del cerebro por períodos de tiempo extensos, del orden de 1 semana. Por este motivo y con el fin de facilitar el trabajo de los neurólogos, se diseñan algoritmos de detección automáticas de crisis.

La cantidad de potencia en diferentes bandas de frecuencias de un EEG intracraneal porta información acerca del estado del paciente. Por otro lado, los neurólogos están entrenados para analizar estas señales en las bandas de frecuencia delta, theta, alpha, beta y gamma. En este trabajo realizamos un análisis de componentes principales sobre una ventana deslizante a través de la señal de cada electrodo del EEG filtrada en las 5 bandas mencionadas, el cual nos permitió desarrollar un método no supervisado que detecta anomalías transitorias en la cantidad de potencia sobre alguna banda en específica, o una combinación de ellas. Las crisis son detectadas automáticamente una vez que el valor del componente principal cruza un umbral previamente establecido. Una vez diseñado y optimizado el algoritmo de detección, utilizamos etapas intermedias del procesamiento para caracterizar las crisis presentes en la base de datos, con el fin de encontrar correlaciones entre las señales electrofisiológicas procesadas, y el nivel de pérdida de conciencia del paciente, aspectos cognitivos del evento y el área de donde provienen dichas señales.

Teniendo en cuenta el criterio de los médicos como verdad absoluta, y corriendo el algoritmo sobre 30 crisis de 5 pacientes diferentes con un promedio de 10 puntos de registros involucrados por paciente, obtenemos 83 % de verdaderos positivos con 17 % de falsos positivos para detección de crisis, y 81 % de verdaderos positivos con 19 % de falsos positivos para la detección de electrodos involucrados. Para identificar la correlación entre el comportamiento y las anomalías electrofisiológicas, identificamos cambios transitorios en la varianza de cada banda de frecuencia correlacionados con el nivel de pérdida de conciencia del paciente, mensurado con el índice *Consciousness Seizure Scale* (CSS), el cual promedia el desempeño del paciente en 8 pruebas comportamentales llevadas a cabo por personal médico durante la crisis. Las crisis con mayor compromiso de conciencia tienden a exhibir un incremento en la varianza aproximadamente 40 segundos después del inicio de la crisis. En las mismas, el autovector asociado al autovalor principal contiene un significativo aumento de potencia en las bandas theta y alpha, y una disminución en la delta y beta. Luego analizamos las correlaciones electrofisiológicas de las diferentes funciones cognitivas que componen el CSS. Encontramos que las pruebas que se relacionan con un trastorno de la memoria están positivamente correlacionadas con la duración total de la crisis, con una correlación máxima entre las anomalías eléctricas y la prueba comportamental aproximadamente 60 segundos luego de iniciada la crisis. En cambio, las pruebas relacionadas con

la habilidades de interacción del paciente, están correlacionadas positivamente con la velocidad de propagación de la crisis sobre las áreas reclutadas, con una correlación máxima entre las anomalías eléctricas y la prueba comportamental aproximadamente 30 segundos después del inicio. Finalmente, analizamos la dependencia de estas correlaciones con la posición espacial de los electrodos implantados. La alteración de las funciones mnemónicas se vio correlacionado con las crisis provenientes del lóbulo temporal, mientras que las afecciones a las funcionalidades de interacción y comunicación se vieron correlacionadas con crisis focalizadas en el lóbulo frontal.

Con esto concluimos que, en los pacientes analizados, la señal registrada con electrodos intracraniales revela perfiles temporales específicos en crisis con mayor disrupción de la conciencia. Aún más, las diferentes capacidades que sostienen el procesamiento consciente siguen perfiles espacio-temporales discernibles. Por lo tanto, creemos que el método propuesto en este trabajo tiene el potencial de caracterizar las crisis de forma espacial y temporal además de poder caracterizar aspectos cognitivos del episodio.

Abstract

Epilepsy is a disease of the nervous system, which produces in the person who suffers events commonly called epileptic seizures. Only 70 % of the cases are treatable with conventional chemical medicine, the rest must undergo other procedures (for example, surgery), or learn to live with the disease. In those cases that undergo a surgical procedure, it is usual prior to curative surgery, to perform a study using an electroencephalogram (EEG) with intracranial electrodes. In order to determine the initial seizure zone and its propagation paths accurately, the electrical activity of the brain is recorded for long periods of time, of around 1 week. For this reason and in order to facilitate the work of neurologists, automatic seizure detection algorithms are designed.

The amount of power in different frequencies bands of intracranial EEG signals carries information about the state of the subject. Neurologists are well trained to analyze these signals in the delta, theta, alpha, beta and gamma frequency bands. Performing a Principal Component Analysis (PCA) over a window that slides throughout the filtered recording, we here develop an unsupervised method to detect transient anomalies in the amount of power along specific frequency bands, or combinations of bands. Good sampling of the non-ictal periods is required, whereas no demands are imposed on the amount of data during ictal activity. Seizures are detected automatically, as segments in which the eigenvalue corresponding to the most significant principal component crosses a pre-set threshold. Once the detection algorithm has been designed and optimized, we use it to characterize the crises present in the database, looking for correlations between the processed electrophysiological signals and the level of the patient's loss of consciousness, cognitive aspects of the event and the area from which it comes said signals.

Taking the opinion of trained experts as the grand truth, and running the algorithm over 30 seizures from 5 different patients with an average of 10 recording recruited sites per patient, we get 83 % true positives with 17 % false positives for crisis detection, and 81 % true positives with 19 % false positives for the detection of recruited electrodes. To identify the behavioral correlates of the physiological anomalies, we identified transient changes in the variance of each band that were correlated with the degree of loss of consciousness, the latter assessed by the so-called Consciousness Seizure Scale, summarizing the performance of the subject in 8 behavioral tests requested by a qualified member of our clinical staff during seizures. Seizures with maximal impairment of consciousness tended to exhibit an increase of variance approximately 40 seconds after onset. Whenever consciousness was severely impaired, the eigenvector corresponding to the most significant eigenvalue contained a significant increase of power in the theta and alpha bands, and a significant decrease in the delta and beta bands. Then we analyzed the electrophysiological correlates of the different cognitive functions that compose the CSS. We found that memory impairment was positively correlated with the total duration of the seizure, and with an electrical anomaly approximately 60 seconds after seizure onset. The ability to interact with the practitioner, instead, were positively correlated with the velocity with which the seizure propagated throughout the recruited areas, and with an electrical anomaly approximately 30 seconds after seizure onset. Finally, we analyzed the dependence of these correlations with the special

position of the implanted electrodes. The impairment of mnemonic functions was correlated with temporal lobe seizures, whereas interaction or communicative disorders tended to involve the frontal lobes.

We conclude that, in the sampled patients, the signals recorded with intracranial electrodes reveal specific temporal profiles in seizures with major impairment of consciousness. Moreover, the different capacities that sustain conscious processing follow discernable spatio-temporal profiles. Therefore, we believe that the method proposed in this work has the potential to characterize the seizures spatially and temporally, as well as being able to characterize cognitive aspects of the episode.

Prefacio

En el instante previo nada es perceptible, nada es imaginable y nada existe. En él no se siente ni el espacio ni el tiempo, por esto es que la primera experiencia es el comienzo.

Sin entendimientos, algo empieza a fluir y las sensaciones se hacen presentes. Por primera vez la oscuridad aparece, por primera vez el silencio se siente, la nada comienza a ser algo.

Continua y suavemente, como si detrás de un manto infinito se asomase, desvela un pensamiento sin rumbo, sin sentido, sin un fin.

Mientras este hilo busca su lugar, más sensaciones se dejan sentir. Lo suave se hace presente, así como lo duro que choca en su existencia contra lo blando, más un leve y agradable sabor amargo de fondo, el cual es sensible pero no entendible.

Ese pequeño hilo, que en el afán de cobrar sentido por sí mismo segundo a segundo se hace más largo, comienza a entender y a entenderse.

De a poco las sensaciones van tomando lugar. La oscuridad esta inmersa en el silencio, lo amargo entre lo blando y lo duro, lo suave en todo lo demás.

En el lapsus donde la corriente comienza a cobrar sentido, irrumpiendo la tranquilidad, la sensación de un impacto la deja congelada. Algo tan abrupto e instantáneo como el comenzar no es fácil de olvidar. Contrario a lo aparente, el tiempo no se detiene y con un ritmo errático, otro impacto se hace presente, y otro, y otro más. Los impactos suenan mojados y eso es familiar, tanto como para derretirse y dejarse fluir una vez más. La memoria y la causalidad para ella es lo normal no así lo eran unos segundos atrás.

El pensamiento, como si una herramienta nueva hubiese descubierto, se da cuenta que ese sabor amargo ya era de conocimiento. Lo duro era lo que utilizaba para procesar la materia en búsqueda de energía, que con ayuda de lo blando el podría ingerirla. Él tenía un cuerpo el cual debía mantener, un cuerpo que podía sentir lo suave de las sábanas sin pensar que luego las tenía que tender.

Hasta hoy me pregunto si lo agradable tiene sentido, después pienso que no es posible despertarse en desagrado si afuera está lloviendo y dentro de un hogar entre las sábanas me encuentro, sonrío y me siento yo.

Capítulo 1

Introducción

*“La mediocridad para algunos es normal
la locura es poder ver más allá.”*

— Sui Generis, El tuerto y los ciegos

A lo largo de nuestras vidas experimentamos, cada uno de forma diferente, distintos estados de conciencia. Desde que los *homo sapiens* comenzamos a dejar registro, tanto los sueños como los procesos experimentados al dormirnos o al despertarnos, nos mantuvieron fascinados hasta el día de hoy. Sin embargo, con el pasar del tiempo y con la acumulación de conocimiento, las explicaciones de por qué podíamos experimentar dichas sensaciones fueron cambiando.

Durante un periodo extenso, el dualismo [1] gobernaba las corrientes de pensamientos principales, debido a la falta e incapacidad de investigación. En estas se cree que la materia (el cuerpo) y el espíritu (mente) son dos conceptos separados, y que uno no es el producto del otro. Hoy en día, y desde ya hace unos siglos, la neurociencia intenta develar la naturaleza de la experiencia consciente.

Si bien estamos en una etapa temprana en el entendimiento del fenómeno de la conciencia y existen muchas contradicciones en estudios actuales, gracias a un consenso general, tenemos una roca madre de la cual poder construir explicaciones más complejas. Esta roca base está construida por neuronas, las cuales reciben, procesan y transmiten información de forma química y eléctrica [2]. La neurociencia considera que la conciencia es un fenómeno emergente producto de un determinado procesamiento de una determinada información.

En este trabajo integrador, nos proponemos un estudio objetivo de la conciencia. Para ello, utilizamos técnicas de análisis de señales en busca de correlaciones entre cambios en la dinámica neuronal y la pérdida (total o parcial) de la conciencia de pacientes epilépticos con electrodos implantados.

1.1. Potencial de campo local

La diferencia de concentraciones de iones dentro y fuera de las neuronas genera una diferencia de potencial a ambos lados de la membrana celular. El intercambio de carga que tiene lugar a través de los canales iónicos (que juegan el rol de compuertas activas que activan y desactivan dinámicamente el intercambio selectivo de iones a uno y otro lado de la membrana) produce fluctuaciones del potencial eléctrico intracelular y extracelular [3]. La excitación e inhibición recíproca entre neuronas produce un sistema acoplado, que en determinadas circunstancias, se sincroniza en una banda de frecuencia específica. El estado sincronizado genera oscilaciones pronunciadas del potencial eléctrico extracelular, comúnmente llamado “potencial de campo local”, o LFP, por las siglas en inglés (*local field potential*).

Las fluctuaciones rápidas del medio extracelular son de aproximadamente 1KHz, y están mayormente causadas por descargas cortas de corrientes producidas por potenciales de acción. Las propiedades dieléctricas del medio extracelular hacen que estas fluctuaciones se filtren casi inmediatamente, sin llegar a propagarse. Por este motivo, la contribución de los potenciales de acción al LFP es mínima [4]. En cambio, los potenciales sinápticos, al estar gobernados por una dinámica más lenta, contribuyen sustancialmente al potencial de campo, con oscilaciones entre 0 y 120 Hz.

Debido a la sincronización de los disparos de las neuronas interconectadas, el LFP experimenta oscilaciones alrededor de la frecuencia de sincronismo. La Figura 1.1 [5] muestra oscilaciones con una frecuencia de 10 Hz en un LFP simulado a partir de disparos de una población neuronal sincronizada.

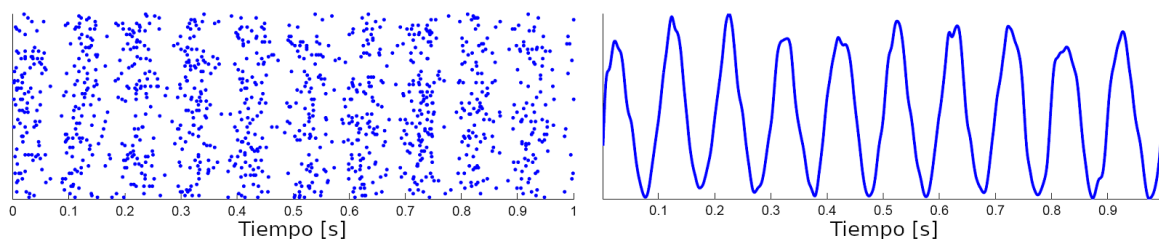


Figura 1.1: Izquierda, simulación de disparos representados por puntos de una población sincronizada de neuronas. Derecha, potencial de campo local producto de los disparos de la población neuronal.

Para poder observar este LFP en poblaciones neuronales reales, se desarrolló la técnica de electroencefalografía (EEG). Esta consiste en medir el LFP a través de contactos ubicados ya sean extra o intracranalmente. Hans Berger, el mismo que desarrolló la técnica [6], descubrió que la frecuencia dominante en el LFP dependía de la actividad que la persona estaba realizando al momento de la medición. Se llevó una sorpresa cuando observó cómo la frecuencia de fondo del EEG aumentaba al momento de que el sujeto bajo estudio realizaba operaciones aritméticas, y cómo, al pedirle que cierre sus ojos y se relaje, esta disminuía.

1.2. Ritmos cerebrales

Desde el descubrimiento del EEG se han tratado de definir bandas de frecuencias asociadas a diferentes estados del sujeto bajo estudio. Las bandas que tomaron mayor relevancia y consenso general son las denominadas delta (< 4 Hz), theta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (13-30Hz) y gamma (> 45 Hz) [7], las cuales pueden variar en frecuencia según la definición utilizada.

Las ondas delta primera vez descubiertas por W. Grey Walter en la década de 1930. Estas son las ondas más lentas, y en mayor o menor medida, se encuentran presentes en todos los estados del sujeto. Sin embargo, durante etapas de sueño profundo y estados inconscientes se convierten en la banda de frecuencia dominante del LFP, testimoniando un estado dinámico de alta sincronidad, que puede ser tanto normal como patológico. El mismo Grey fue la primera persona en usar las ondas delta provenientes de un EEG para localizar tumores y lesiones que causaban epilepsia en el lóbulo temporal [8].

La primera descripción completa de los ritmos theta fue propuesta por Jung and Kornmüller [9]. Estas están relacionadas a varios aspectos de la cognición y el comportamiento, incluido el aprendizaje, la memoria y la navegación espacial en muchos animales [10, 11]. En humanos los ritmos theta hipocampales han sido observados y relacionados con la formación de memorias episódicas y memorias de trabajo [12, 13], así como en tareas de navegación [14]. En ratas, se mostró actividad theta en el hipocampo relacionado con el sueño REM [15]. También se ha observado un aumento en la potencia de estos ritmos producto de realizar meditación [16].

Los ritmos alpha son predominantemente observables en los lóbulos occipitales durante estados tranquilos en vigilia con ojos cerrados, este fue el primer ritmo registrado en humanos [6]. La potencia en esta banda se ve disminuida con los ojos abiertos, en estado de somnolencia y sueño. Históricamente se creía que este ritmo estaba relacionado con la actividad de la corteza visual en estado de reposo, sin embargo, estudios más recientes argumentan que estos ritmos son los que provocan una inhibición en las áreas de la corteza que no están en uso. Alternativamente a lo anterior se ha observado un rol importante en la coordinación y comunicación entre redes neuronales [17].

La presencia de ritmos beta esta generalmente asociada a un estado normal de vigilia consciente. Ondas beta de baja amplitud y distintas frecuencias fueron asociadas con el pensamiento activo, ocupado o bajo estrés y con una concentración voluntaria [18]. Las ondas beta fueron asociadas con las contracciones musculares que ocurren en movimientos isotónicos y se suprimen antes y durante los cambios de movimiento sobre la corteza motora [19]. Las ráfagas de actividad beta están asociadas con el fortalecimiento de la retroalimentación sensorial en el control motor estático y se reduce cuando hay cambios de movimiento [20]. La actividad beta se ve aumentada cuando uno debe omitir voluntariamente un movimiento [21].

En estudios realizados en los años 80-90, los ritmos gamma se relacionaron con actividad cerebral a gran escala y fenómenos cognitivos, como pueden ser la memoria, la atención o la agrupación perceptual. Generalmente a esta banda se la asocia con el procesamiento de información consciente, por ejemplo hacer cuentas aritméticas o mirar tele [22]. La actividad gamma también fue estudiada en las regiones corticales premotoras, frontal, temporal y parietal [23]. Por otro lado, comportamientos fuera de lo normal en estas bandas son observados en desordenes cognitivos como pueden ser en la enfermedad de Alzheimer [24], esquizofrenia [25] y epilepsia [26]. Sin embargo, en estudios más recientes [27, 27], se observó que posiblemente, la banda gamma esté involucrada en las acciones necesarias para comunicar el resultado del procesamiento consciente de la información, pero no necesariamente para realizar dicho procesamiento.

Gracias a estos estudios hoy en día los neurólogos utilizan estas bandas en pos de mejorar los diagnósticos de enfermedades y desordenes cognitivos.

1.3. Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad del sistema nervioso, debido a la aparición de actividad eléctrica anormal en determinadas zonas del cerebro [28], esta produce en la persona que la padece eventos comúnmente llamados crisis epilépticas. Estas crisis pueden pasar desapercibidas o ser altamente notables al afectar de tal manera a la persona como para dejarla inconsciente y en algunos casos produciéndole espasmos musculares incontrolables.

El mecanismo subyacente de las crisis epilépticas radica en una actividad neuronal excesiva y anormal en la corteza cerebral [29]. Las razones por las cuales estas anomalías son experimentadas son desconocidas, sin embargo algunos casos son resultados de lesiones cerebrales, infartos, tumores cerebrales, infecciones o malformaciones de nacimiento por un proceso conocido como epileptogénesis [30, 31]. Una minoría de casos está correlacionada con mutaciones genéticas [32]. Una parte importante del diagnóstico de la enfermedad consiste en descartar otras afecciones que puedan causar síntomas similares como desmayos o otras causas de convulsiones como puede ser síndrome de abstinencia del alcohol o niveles anormales de electrolitos [33].

La enfermedad puede ser diagnosticada de una forma más precisa al utilizar EEG extracraneales como recurso. Esta técnica permite diagnosticar la mayoría de los casos, sin embargo solamente el 70 % de estos son tratables con medicina química convencional [34]. Para aquellas personas que no responden a la medicación se recomiendan procedimientos quirúrgicos, neuroestimulación [35] o en

algunos casos un cambio en la dieta puede generar una mejoría [36]. En aquellos casos que se sometan a un procedimiento quirúrgico, es habitual previo a la cirugía curativa, realizar un estudio EEG con electrodos intracraneales. La Figura 1.2 [37, 38] a la izquierda muestra un tipo de electrodos profundos, los cuales ingresan al seno del cerebro, a la derecha muestra electrodos intracraneales implantados en la superficie del cerebro.

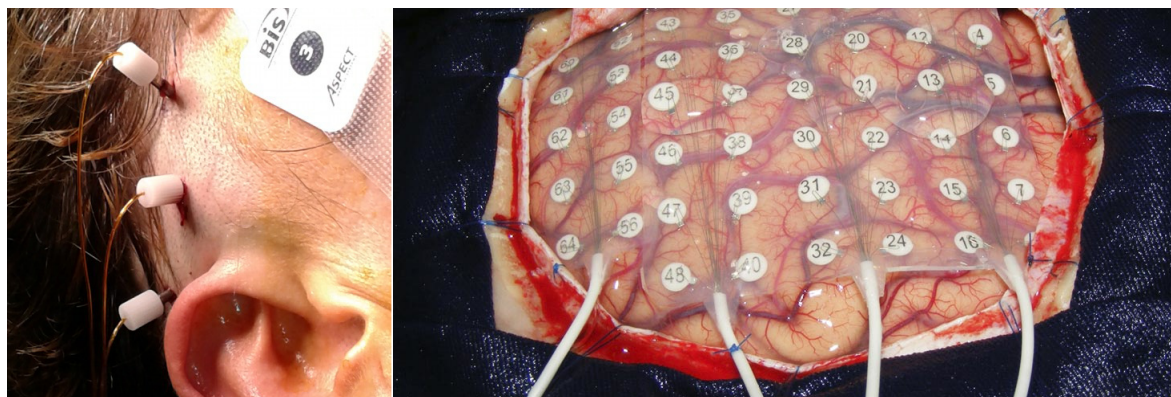


Figura 1.2: Izquierda, persona con electrodos intracraneales profundos implantados. Derecha, persona con electrodos intracraneales implantados en la superficie del cerebro.

Una vez implantados los electrodos estos registran el LFP sobre una zona acotada durante días, con el objetivo de registrar la actividad eléctrica durante las crisis. Al durar días los registros se vuelven complicados de analizar manualmente, por este y otros motivos se diseñan e implementan algoritmos de detección automática de crisis en base a registros EEG.

1.4. Algoritmos de detección

En las últimas décadas hemos sido testigos de un incremento exponencial en cuanto a técnicas computacionales apuntadas a la caracterización y detección automática de crisis epilépticas se refiere [39–43]. Algunos están basados simplemente en una evaluación de la cantidad de potencia en diferentes bandas de frecuencia [44]. Estos métodos son sencillamente implementables, pero su desempeño es limitado, ya que una dimensión, como la relación entre la potencia de frecuencias altas y bajas, no es suficiente para generalizar los distintos tipos de crisis. Otros se centran en detectar características específicas que los neurólogos están entrenados para detectar cuando examinan un registro [45, 46]. Estos métodos alcanzan un buen desempeño en cuanto a la detección, pero están limitados por la imprecisión en las definiciones de las características a detectar, ya que no existe un consenso preciso entre los expertos de cómo se constituyen esas características [47]. Otros enfocan la detección en determinadas propiedades visuales de las señales provenientes del EEG cuando son graficadas en términos de tiempo y frecuencia [48, 49], o por la sincronización de estas [50–52], o por su coherencia [53], o por su acoplamiento fase-amplitud [54–57]. Otros [58–62] no suponen propiedades distinguibles para la detección de la crisis, sino que emplean algoritmos de aprendizaje supervisado, empleando técnicas de *machine learning* para encontrar una función que conecta el espacio de señales de EEG a una única salida binaria que distingue entre crisis y no crisis.

Muchos de estos métodos, asombran con el nivel de desempeño a la hora de la detección de crisis, pero para funcionar tienen que ajustar literalmente cientos de parámetros libres los cuales son difíciles de interpretar, ya que sus valores óptimos no se basan en cantidades relacionadas a una intuición clínica. Los neurólogos analizan los señales provenientes del EEG en términos de bandas de frecuencia, y son capaces de asociar características específicas de los datos con cambios específicos en el estado del paciente. Por lo que, al momento de diseñar un algoritmo de análisis de crisis automático, es importante

decidir si uno desea realizar un algoritmo que detecte la crisis de una forma muy certera a costas de la interpretabilidad del procesamiento, o si quiere diseñar una herramienta con menor precision pero que asista a los neurólogos y así poder ayudarlos a marcar el inicio de la crisis, caracterizar su propagación y develar características correlacionadas con la manifestación clínica.

1.5. Objetivos de este trabajo

El análisis de covarianza se ha utilizado durante mucho tiempo en neurociencia para analizar registros electrofisiológicos de la actividad de neuronas sensoriales individuales selectivas a determinados estímulos [63–65]. En estos casos la señal fisiológica es discreta (trenes de *spikes*) y el estímulo varía de ensayo a ensayo, observando las características candidatas a ser una dimensión relevante a las cuales estas neuronas son sensibles. La dimensión del estímulo que maximiza la modulación de la probabilidad de disparo es identificada como la más relevante. En este trabajo aplicaremos esta técnica al estudio de señales EEG continuas en el tiempo con el fin de encontrar estructuras temporales que sean correspondidas con modulaciones producidas por la crisis. Posteriormente usamos la misma idea para identificar características temporales en la señal electrofisiológica que estén moduladas por el grado de pérdida de conciencia al momento de la crisis.

El presente trabajo se basa en el diseño e implementación de un algoritmo de detección automática de crisis epilépticas en registros EEG de larga duración, el cual permitiría marcar segmentos del registro completo como candidatos de crisis, así ayudar a los neurólogos a analizar solo estos segmentos y no los registros completos, los cuales pueden llegar a durar varios días.

Una vez diseñado y optimizado el algoritmo de detección, lo utilizamos para caracterizar las crisis, buscando correlaciones entre las señales electrofisiológicas procesadas y el nivel de pérdida de conciencia del paciente, aspectos cognitivos del evento y el área de donde provienen dichas señales. Parte del objetivo del trabajo es comparar los resultados obtenidos en esta caracterización con los encontrados en la literatura.

Con el fin de un fácil acceso a los registros de señales electrofisiológicas, así como sus metadatos y demás información presente en los informes médicos, se implementará una base de datos en el lenguaje de programación *Python 3*, teniendo como característica ser sencillamente ampliable en el caso de ser necesario.

Capítulo 2

Métodos

*“Living is easy with eyes closed
Misunderstanding all you see
It’s getting hard to be someone
But it all works out
It doesn’t matter much to me.”*
— The Beatles, Strawberry Fields Forever

2.1. Base de datos de crisis epilépticas

Los datos que utilizamos para llevar acabo este trabajo, provienen de un grupo de colaboración con dos médicas neurólogas del Hospital el Cruce; la Dra. Nuria Cámpora y la Dra. Silvia Kochen. Además, con ellas realizamos discusiones de los resultados obtenidos.

Los neurólogos y demás profesionales del equipo de neurología del Hospital el Cruce, ofrecen un tratamiento quirúrgico de la enfermedad de epilepsia, a pacientes que no hayan respondido a la medicación química y sean candidatos a este tipo de tratamiento. Este procedimiento quirúrgico consiste en una cirugía cerebral, en la cual los médicos tratan de remover el foco epiléptico que da inicio a la crisis, tratando de minimizar los efectos secundarios producidos por daños al tejido.

Previo a esta cirugía curativa, se realizan electroencefalogramas (EEG) extracraneales, imágenes por resonancia magnética (MRI) y un análisis clínico completo del paciente. Si luego de realizar estos estudios se tiene incertidumbre en la localización del foco epiléptico, se procede a realizar un análisis con una técnica invasiva, a saber, electroencefalografía con electrodos profundos, o comúnmente llamado EEG intracraneal. Estos nos permiten observar la dinámica del potencial eléctrico sobre zonas específicas y acotadas dentro del cerebro al momento que el paciente está experimentando una crisis epiléptica. En total contamos con 33 crisis provenientes de 5 pacientes diferentes, los cuales, por motivos de anonimidad, llamaremos HEC XXX. Donde HEC señala que el paciente fue tratado en el Hospital el Cruce seguido de un código numérico de 3 dígitos indicando el numero de paciente. Para este trabajo utilizamos datos proveniente de crisis de los pacientes HEC 002 (8 crisis), HEC 005 (7 crisis), HEC 006 (4 crisis), HEC 008 (4 crisis) y HEC 010 (10 crisis).

Todos los procedimientos realizados en este estudio, estuvieron debajo de las normas y estándares acordados en la declaración de Helsinki 1964 [66] y sus correspondientes modificaciones posteriores, y fueron aprobados por el comité de ética de el Hospital el Cruce. Todos los pacientes firmaron un contrato escrito de consentimiento para su participación en el tratamiento.

2.1.1. Electroencefalogramas profundos

En el estudio EEG intracraneal, se introducen electrodos dentro del cerebro, a los cuales se los denominan electrodos profundos. Esta técnica, a diferencia de la realizada con electrodos superficiales, miden las señales eléctricas de una forma más localizada, esto sucede ya que la señal no tiene que atravesar el liquido extracelular y los contactos de registro se encuentran cerca de las fuentes las cuales se quieren censar. La Figura 2.1 muestra una representación de los electrodos con diferentes cantidades de contactos.

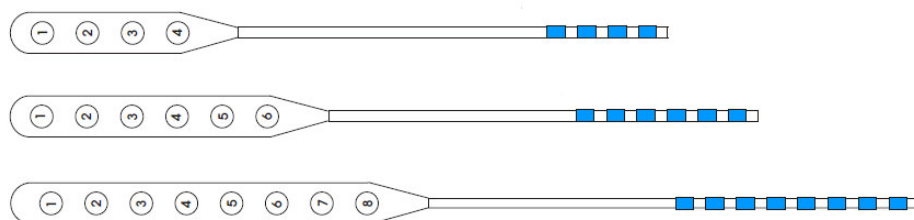


Figura 2.1: Representación grafica de electrodos profundos con diferente cantidad de contactos, o puntos de registro.

Sobre cada uno de los pacientes se colocan entre 4 y 5 macroelectrodos, cada uno con 9 contactos. Para nombrar cada registro se utiliza un prefijo con una abreviatura de la zona en la cual el electrodo esta introducido, seguido de un numero del 1 al 9 representando la profundidad del contacto, siendo 9 el más profundo y 1 el más superficial. La Figura 2.2, a modo de ejemplo, muestra el posicionamiento de los macroelectrodos para el paciente HEC 010.

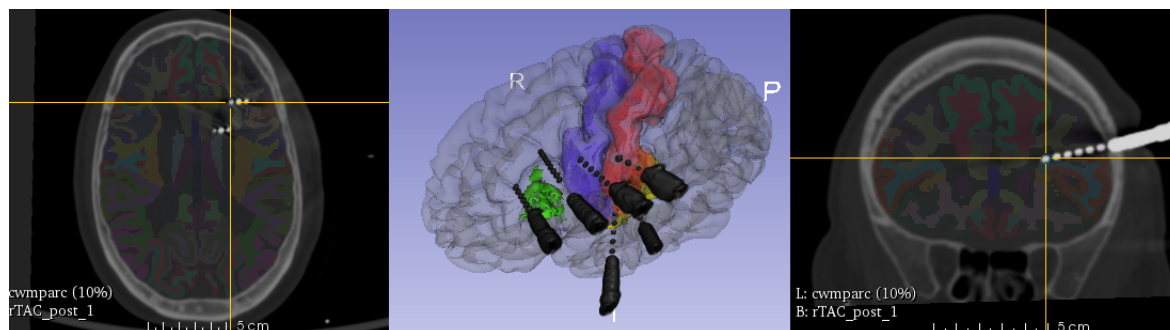


Figura 2.2: Visualización de la posición de los macroelectrodos implantados en el paciente HEC 010 mediante una imagen realizada por resonancia magnética y una representación con un modelado 3D. El electrodo está indicado en blanco para las imágenes MRI, con la posición de sus contactos representada por puntos.

Una vez implantados los macroelectrodos, se interna al paciente en el hospital por un periodo de 10 días en promedio. Durante la internación, se mantiene un registro constante del potencial eléctrico en cada uno de los contactos, al mismo tiempo que el paciente está siendo grabado en video, permitiendo observar tanto las señales electrofisiológicas como el comportamiento corporal del paciente durante las crisis. Los registros tanto eléctricos como de video, son guardados en una base de datos en el hospital, donde se pueden extraer sincrónicamente estos tipos de registros, así poder hacer una mejor evaluación del estado del paciente.

De estos registros continuos, la Dra. Nuria Cámpora, selecciona segmentos, en general de 500 a 1000 segundos, que contengan al menos una crisis. En general los segmentos cuentan con 3 regiones temporales, una previa a la crisis, la crisis en sí, y el periodo post crisis. Las regiones fuera de la crisis se denominan períodos interictales, mientras que al segmento donde se encuentra la crisis se lo llama periodo ictal. La suma de los períodos interictales representa, en promedio, el 91 % del contenido del registro. Estos registros al tener una duración menor que los utilizados en la practica no validaran el

desempeño del algoritmo usándolo en un escenario real, sin embargo el proceso de diseño se facilita gracias a que el tamaño de los archivos es menor. Como trabajo futuro se propone optimizar y encontrar el desempeño en un escenario más realista.

En total contamos con 1599 registros eléctricos en función del tiempo, provenientes de 33 crisis de los 5 diferentes pacientes, de los cuales solo 109 son marcados por la Dra. Nuria Cámpora como contactos involucrados. Los macroelectrodos son colocados en áreas específicas según cada paciente, y estos son colocados en esas posiciones con fines médicos y no con propósitos relacionados a la investigación. En el Apéndice A se encuentran los posicionamientos de cada contacto de cada uno de los macroelectrodos para cada paciente.

2.1.2. Identificación de crisis por expertos

Para la autenticación de las crisis los expertos utilizaron los registros EEG en conjunto con los videos almacenados, para determinar el comienzo y el fin del evento. Cada una de las crisis fue revisada entre 3 y 4 veces.

La marca de inicio es establecida cuando se detecta el primer cambio anormal en el EEG. El fin de la crisis es definido como el momento donde la actividad concluye, el EEG muestra una atenuación o una desaceleración en la actividad, o cuando más del 90 % de los contactos hayan vuelto a niveles de variaciones normales y el comportamiento estereotipado de la paciente haya cesado.

Además de tener marcas de inicio y fin de cada una de las crisis en la base de datos, los médicos marcan cuáles de los contactos fueron involucrados en la crisis. Por lo tanto para cada una de las crisis tenemos una lista de cuáles fueron los contactos involucrados, y el ordenamiento temporal en que se involucran. La Figura 2.3 muestra 5 registros provenientes de contactos involucrados en la crisis 5 del paciente HEC 002, con marca de inicio y fin, en orden de involucramiento creciente hacia abajo.

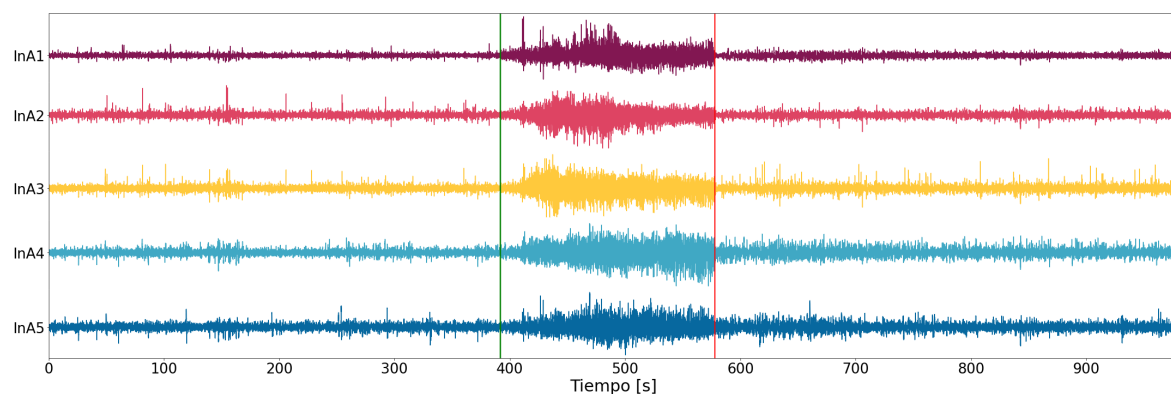


Figura 2.3: Registros de los primeros 5 contactos involucrados en la crisis numero 5 del paciente HEC 002. El orden de involucramiento es vertical hacia abajo. Marca de inicio de crisis representada en linea vertical verde, marca de fin en rojo.

El comportamiento eléctrico mostrado en la figura es particular de esta crisis de este paciente. No todas las crisis son detectables a simple vista.

2.1.3. Pérdida de conciencia durante la crisis

Se ha demostrado, repetidas veces, que los pacientes al momento de una crisis, experimentan una alteración en su estado de conciencia [67, 68]. Distintos pacientes sufren distintos grados de alteración de la conciencia, y en algunos pacientes, el grado de pérdida de la conciencia varía de una crisis a otra [69]. De estas observaciones, el equipo de neurólogos del Hospital el Cruce, concluye que saber el nivel de pérdida de conciencia del paciente ayuda a realizar un mejor diagnóstico de la zona epileptógena.

Debido a la definición subjetiva que hoy en día le damos a la conciencia, resulta sumamente complicado definir una escala única para medirla. Sin embargo los elementos necesarios para realizar un diagnóstico de crisis epilépticas están más acotados. Desde el Hospital el Cruce, para medir el nivel de pérdida de conciencia, realizan una serie de pruebas con el paciente, ya sea en el momento que ocurre la crisis o posteriormente evaluando su estado desde los registros en videos.

Los resultados de estas pruebas se resumen en un índice llamado *Consciousness Seizure Scale* (CSS), el cual puede tomar valores del 0 al 9. Valores del 0 al 1 representan crisis en donde el paciente esta consciente, del 2 al 5 representa deterioro moderado de la conciencia, y del 6 al 9 se considera una pérdida severa de conciencia. Este índice tiene en cuenta aspectos de la capacidad de respuesta del paciente, capacidad de generar atención visual, si el paciente puede identificar que está experimentando una crisis y el tipo de amnesia que esta puede generar.

Para 29 de las 33 crisis presentes en esta base de datos, contamos no solo con el valor del CSS final, sino también con los resultados a cada una de las pruebas que componen al índice (los detalles de cada prueba están en la Sección 3.3). Esto nos permitirá buscar correlaciones entre nuestras variables electrofisiológicas y cada uno de los aspectos cognitivos que se ven comprometidos cuando hay compromiso del procesamiento consciente de la información.

2.1.4. Implementación

Para la implementación de la base de datos utilizamos un modulo de *Python 3* llamado *Pandas*, el cual nos permite acceder fácilmente a los datos necesarios para realizar el análisis.

Los datos a utilizar inicialmente estaban distribuidos en diferentes versiones, dependiendo el año en el cual se habían añadido a la base de datos. Estos incluyen, los registros EEG en 3 diferentes formatos, a saber, .mat, .edf y .fdt con su correspondiente .set, todos con sus metadatos, informes neurofisiológicos de cada uno de los pacientes, el cual contiene un cronograma del involucramiento de cada uno de los contactos en cada una de las crisis, y planillas que siguen el estados de la base de datos y registros de quienes tienen acceso a esta.

Primero normalizamos las extensiones de los archivos con los datos electrofisiológicos. Debido a que la mayoría de los archivos ya estaban codificados en extensiones .mat y estos son sencillamente importables desde *Python*, elegimos este formato para la implementación. Una vez convertidos todos los archivos se les dio un nombre, el cual tiene información de qué paciente se trata y cuál crisis contiene, por ejemplo "HEC006_8.mat", es el nombre de un archivo el cual contiene la crisis numero 8 del paciente HEC 006. También detectamos para cada uno de los archivos, la existencia de canales de electrocardiograma o de microelectrodos, los cuales son utilizados para observar comportamiento de neuronas individuales. En el presente trabajo no se utilizaron estos canales, pero resulta necesario identificarlos para no confundirlos con los propios del EEG intracraneal.

Una vez habiendo normalizado los tipos de archivos de los registros EEG, se los colocó a todos en un mismo directorio. Por otro lado se llevó un inventario de los nombres de los archivos, conteniendo metadatos y demás datos de los informes. Cada entrada de la base de datos representa una crisis diferente, y cada una contiene los siguiente elementos:

- Nombre del archivo de registros EEG
- Paciente
- Numero de crisis
- Cantidad de crisis presentes en el registro
- Duración de crisis
- Nombre de cada contacto

- Área de cada contacto
- Hemisferio de cada contacto
- Región cerebral de cada contacto (Área más precisa)
- Contactos involucrados (en orden de involucramiento)
- Marca de inicio de crisis provista por médicos
- Marca de fin de crisis provista por médicos
- Frecuencia de muestreo
- Información de canales de electrocardiograma o micro contactos
- Índice de pérdida de la conciencia (CSS)
- Respuestas a las pruebas comportamentales
- Estado del paciente, sueño o vigilia

Todos estos datos los organizamos en un objeto llamado *Data Frame* (DF) proporcionado por el modulo *Pandas*, el cual deja filtrar la base de datos por cualquier entrada. En la Figura 2.4 mostramos un ejemplo de las primeras 5 entradas a la base de datos.

	Archivo	Paciente	Crisis n	Cant crisis	CSS	Duración	Contacto	Área	Hemisferio
0	HEC002_2	HEC002	2	1	0	42.864258 InA1,InA2,InA3,InA4,InA5,InA6,InA7,InA8,InP1,I...	LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LF,L...	Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,De	
1	HEC002_3	HEC002	3	1	3	92.436035 InA1,InA2,InA3,InA4,InA5,InA6,InA7,InA8,InP1,I...	LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LF,L...	Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,De	
2	HEC002_4	HEC002	4	1	5	131.177734 InA1,InA2,InA3,InA4,InA5,InA6,InA7,InA8,InP1,I...	LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LF,L...	Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,De	
3	HEC002_5	HEC002	5	1	4	139.899902 InA1,InA2,InA3,InA4,InA5,InA6,InA7,InA8,InP1,I...	LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LF,L...	Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,De	
4	HEC002_6	HEC002	6	1	6	186.041016 InA1,InA2,InA3,InA4,InA5,InA6,InA7,InA8,InP1,I...	LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LF,L...	Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,De	
5	HEC002_7	HEC002	7	1	1	58.031738 InA1,InA2,InA3,InA4,InA5,InA6,InA7,InA8,InP1,I...	LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LT,LF,L...	Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,Der,De	

Figura 2.4: 5 primeras entradas de la base de datos implementada en un *Data Frame* del módulo *Pandas* en *Python 3*.

Para utilizar los registros uno busca el nombre del archivo en el DF, y lo importa, en nuestro caso utilizamos la función *loadmat* del submódulo *IO* (input output) del módulo *scipy*. Los demás datos y metadatos correspondientes a esa crisis se pueden utilizar directamente desde el DF.

La implementación utilizada, permite un fácil acceso a los datos y una ampliación de estos de una manera sencilla y organizada.

2.2. Análisis de covarianza

Los registros EEG son potenciales eléctricos sobre los contactos en función del tiempo. A estos los podemos pensar como una variable aleatoria, cuya distribución de probabilidad depende del estado del paciente, en particular, de si está o no en una crisis epiléptica, y de si pierde o no la conciencia. Las dos características, o mejor dicho momentos, más simples de una distribución son la media y la varianza. Por las características del potencial eléctrico del cerebro y la presencia de un filtro de continua, esperamos que la media de las distribuciones no varíen.

En el caso de tener múltiples variables, resulta necesario saber no solo la varianza de cada una de las dimensiones, sino también las correlaciones existentes entre ellas. Tanto la información de la varianza como la de correlación, se encuentran condensadas en la matriz de covarianza. A modo de

ejemplo en la Figura 2.5 mostramos datos simulados provenientes de una distribución de probabilidad normal conjunta $P(x_1, x_2)$ con diferentes matrices de covarianza

$$\Sigma = \begin{pmatrix} \sigma_{00} & \sigma_{01} \\ \sigma_{10} & \sigma_{11} \end{pmatrix}.$$

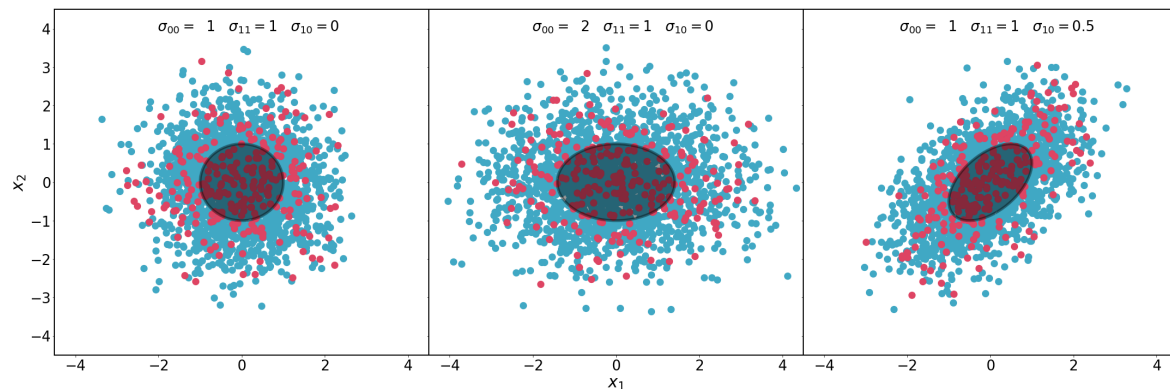


Figura 2.5: Datos normales simulados con 3 diferentes matrices de covarianza. Puntos en azul representan un muestreo de 2000 puntos, en fucsia 250. Elipses muestran las curvas de nivel de la distribución de probabilidad de los datos a un desvío estándar.

En el primer gráfico, de izquierda a derecha, la distribución de probabilidad tiene simetría de rotación, esto es debido a que las varianzas de las variables son iguales y no existe correlación entre ellas. La curva de nivel de la distribución de probabilidad a un desvío estándar tiene forma circular y radio unitario. En el segundo, la varianza de la variable x_1 es el doble que la de la variable x_2 , pero nuevamente no existe correlación entre ellas, es por esto que la curva de nivel se elonga sobre el eje de la variable x_1 . Por último, en el tercer gráfico, las variables tienen la misma varianza pero están correlacionadas, por este motivo la elongación de la curva de nivel sucede sobre una dirección la cual es combinación lineal de las variables correlacionadas.

2.2.1. Análisis de componentes principales

El análisis de componentes principales, o comúnmente llamado por sus siglas en inglés PCA (*principal component analysis*), consiste en ordenar los autovalores obtenidos de la diagonalización de la matriz de covarianza en orden decreciente, con el objetivo de observar cuál es la dirección de mayor variabilidad de los datos, la cual será la del autovector asociado al mayor autovalor.

Como la matriz de covarianza es simétrica, es posible realizar sobre ella una diagonalización la cual es análoga a aplicar una transformación lineal, equivalente a una rotación del espacio de variables original. Esta transformación se puede llevar a cabo utilizando la matriz de cambio de base, a modo de ejemplo en 2 dimensiones, $B = [\vec{v}_1 \ \vec{v}_2]$, donde \vec{v}_1 y \vec{v}_2 son los autovectores asociados a los autovalores λ_1 y λ_2 provenientes de la diagonalización. En el espacio de llegada de esta transformación, las nuevas variables están descorrelacionadas, ya que los términos cruzados de la matriz de covarianza son 0 por ser una matriz diagonal.

Los autovalores obtenidos de esta diagonalización representan la varianza de las variables del espacio de llegada, las cuales son representadas como combinación lineal de las variables de partida por medio de los autovectores asociados. Retomando el tercer ejemplo de la Figura 2.5, la matriz de covarianza en el espacio original es

$$\Sigma = \begin{pmatrix} 1 & 0,5 \\ 0,5 & 1 \end{pmatrix},$$

aplicando la transformación correspondiente a la matriz de cambio de base

$$B = \begin{pmatrix} \sqrt{2} & -\sqrt{2} \\ \sqrt{2} & \sqrt{2} \end{pmatrix},$$

obtenemos la matriz diagonal

$$D = \begin{pmatrix} 1,5 & 0 \\ 0 & 0,5 \end{pmatrix}.$$

Para el caso de la Figura 2.5 los datos fueron simulados y por lo tanto se conoce la matriz de covarianza. En el caso de solo tener los datos, uno puede realizar una estimación de la matriz de covarianza a partir de ellos. Suponiendo un vector de datos $\vec{X}(t)$ el estimador de máxima verosimilitud de la matriz de covarianza se expresa como

$$C = \langle (\vec{X} - \vec{X}_{mean})(\vec{X} - \vec{X}_{mean})^T \rangle, \quad (2.1)$$

donde $\vec{X}_{mean} = \langle \vec{X} \rangle$ y $\langle \rangle$ representa el promedio sobre la variable t .

2.2.2. PCA sobre una ventana deslizando

El análisis de componentes principales mencionado toma como hipótesis que los datos provienen de una misma distribución de probabilidad. Sin embargo, si uno tiene un vector de datos en función del tiempo, puede que las propiedades estadísticas de estos cambien a diferentes momentos. Este tipo de señales se las llama procesos no ergódicos. Para caracterizar estas variaciones uno puede realizar un análisis de componentes principales sobre una ventana que se desplaza temporalmente sobre el vector de datos.

Para ejemplificar, consideramos una señal $\vec{S}_1(t) = [x_{11}(t), x_{12}(t)]$, generada por una distribución normal bivariada de media cero y matriz de covarianza Σ_1 diagonal, y otra $\vec{S}_2(t) = [x_{21}(t), x_{22}(t)]$ con matriz de covarianza Σ_2 . Una vez simulados τ_1 datos para la primera señal y τ_2 para la segunda, se inserta $\vec{S}_2(t)$ en un tiempo $\tau' < \tau_1$ en la señal $\vec{S}_1(t)$, obteniendo así la señal $\vec{S}(t)$ de duración $\tau = \tau_1 + \tau_2$ como se muestra en la Figura 2.6 A. El objetivo de este escenario es evaluar la posibilidad de detectar el cambio transitorio en la matriz de covarianza que genera los datos con un análisis de PCA con una ventana deslizando

Denominamos a un segmento de la señal $\vec{S}(t)$ de cantidad de muestras δ (tamaño de ventana) a $\vec{S}_\delta(t)$, siendo t la primera muestra del segmento, con las restricciones $\delta \ll \tau$ y $\delta < \tau_2$. Si estimamos la matriz de covarianza de $\vec{S}_\delta(t)$ obtendremos diferentes resultados dependiendo de qué segmento de la señal $\vec{S}(t)$ se trate. En el caso de que $\vec{S}_\delta(t) \subset \vec{S}_1(t)$ la estimación de la matriz de covarianza de $\vec{S}_\delta(t)$ se asemejará a la matriz de covarianza de $\vec{S}_1(t)$ es decir Σ_1 . En el caso de que $\vec{S}_\delta(t) \subset \vec{S}_2(t)$ la estimación se asemejará a la matriz de covarianza Σ_2 .

Realizando un análisis de componentes principales sobre la matriz de covarianza de la señal $\vec{S}_\delta(t)$ para cada tiempo deseado (con una determinada superposición entre las ventanas a diferentes tiempos), podemos obtener la varianza de la dimensión de mayor cambio de esta señal. Como se muestra en la Figura 2.6 en el momento que la señal experimenta un cambio en la varianza en la dirección de máximo cambio, se observa un aumento en la componente principal del análisis. Esto nos permitiría estimar el tiempo τ' al cual el cambio de característica de la señal sucede.

Este tipo de análisis nos permite observar variaciones en la varianza de la señal en la dimensión de mayor cambio. Sin embargo, si se produce un cambio en la varianza en una dimensión ortogonal a la de máximo cambio, este tipo de análisis no lo detectaría, ya que solamente estamos observando el comportamiento del autovalor principal de la matriz estimada de covarianza. La Figura 2.7 ejemplifica

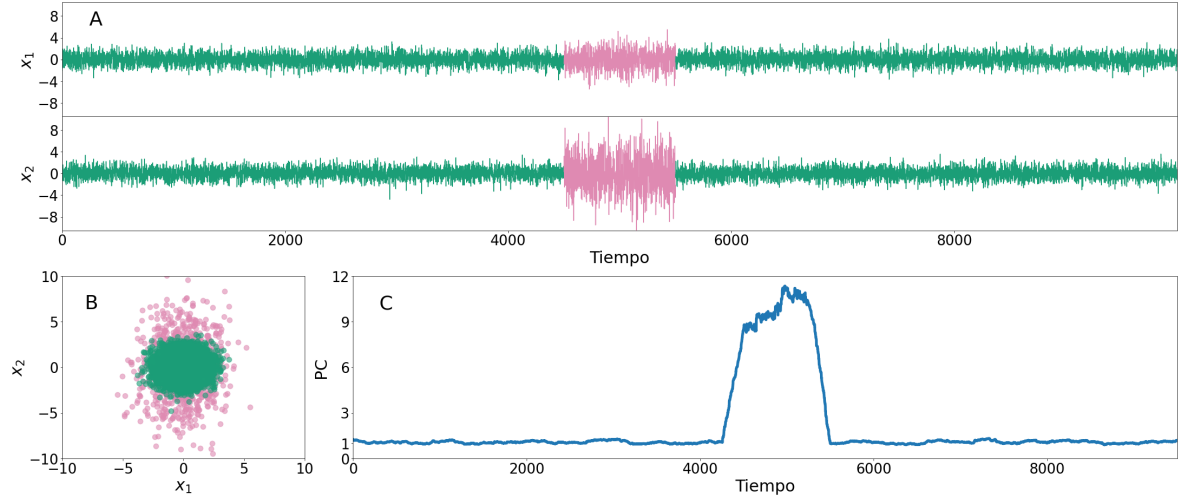


Figura 2.6: Ejemplo de PCA sobre una ventana deslizando en una distribución normal bivariada con varianza dependiente del tiempo. **A**, señal bidimensional $\tilde{S}(t) = [x_1(t), x_2(t)]$. **B**, gráfico de puntos de la distribución de probabilidad $P(x_1, x_2)$. **C**, componente principal del análisis de la señal $\tilde{S}(t)$ en función del tiempo, con un tamaño de ventana de 250 muestras y superposición de 249 muestras.

esta situación.

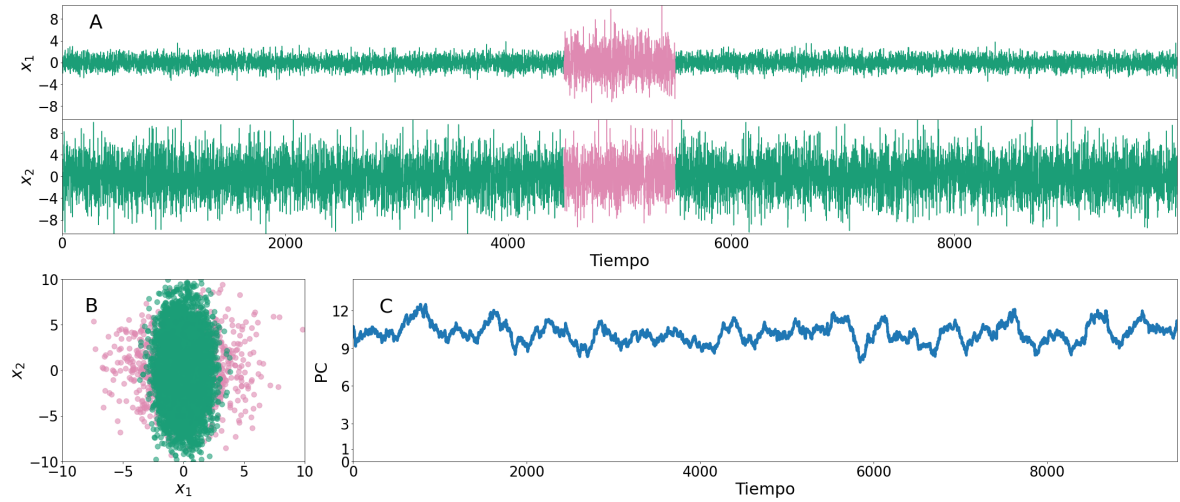


Figura 2.7: Ejemplo de PCA sobre una ventana deslizando en una distribución normal bivariada con un cambio de varianza en una dimensión ortogonal a la de máximo cambio. **A**, señal bidimensional $\tilde{S}(t) = [x_1(t), x_2(t)]$. **B**, gráfico de puntos de la distribución de probabilidad $P(x_1, x_2)$. **C**, componente principal del análisis de la señal $\tilde{S}(t)$ en función del tiempo, con un tamaño de ventana de 250 muestras y superposición de 249 muestras.

Podemos observar cómo el componente principal no refleja el cambio de varianza en la componente x_1 ya que esta es ortogonal a la dimensión de máxima variación x_2 . De esta observación surge la necesidad de realizar una transformación de decorrelación y normalización.

2.2.3. Blanqueamiento

El proceso de blanqueamiento o *whitening*, consiste en una transformación lineal la cual, en el nuevo espacio, las variables tienen igual varianza y no existe correlación entre ellas.

Supongamos $\vec{X}(t) \in R^{N \times T}$ una señal en el tiempo proveniente de una distribución de probabilidad $P(x_1, x_2, \dots, x_N)$, la cual tiene una matriz de covarianza con elementos no nulos fuera de su diagonal. Utilizando la Ecuación 2.1 estimamos la matriz de covarianza de esta señal, y la descomponemos en una matriz D , la cual es una matriz diagonal compuesta por los autovalores del sistema, y una matriz

de autovectores B , de la forma que $C = BDB^T$. Al aplicar la transformación

$$\vec{X}' = D^{-1/2} B^T \vec{X}, \quad (2.2)$$

logramos dos cosas. Primero, al multiplicar por B^T proyectamos los datos sobre el nuevo espacio de variables descorrelacionadas, que son los autovectores de la matriz de covarianza estimada. Segundo, multiplicando por $D^{-1/2}$ comprimimos las direcciones que tengan un autovalor asociado mayor a uno y estiramos las direcciones con un autovalor menor a uno. Al proceso completo se lo llama blanqueamiento de la señal, el cual nos entrega la nueva señal \vec{X}' , con una matriz de covarianza estimada C' la cual tiene como propiedad ser la matriz identidad I .

En un sistema de varias dimensiones, la varianza de una de ellas puede enmascarar la dinámica de las variaciones de otra que tiene en promedio menos amplitud. Estas es una interpretación del problema presentado en la Figura 2.7. Una posible solución es aplicar a la señal completa un proceso de blanqueamiento, logrando que las variaciones de las diferentes dimensiones sean igual de relevantes. Si bien luego de realizar el blanqueamiento a la señal la matriz de covarianza estimada por los datos \vec{X}' será $C' = I$, no necesariamente será la identidad si en vez de estimarla con todo el registro lo hacemos con un segmento de los datos. La Figura 2.8 muestra el análisis de realizar PCA sobre una ventana a los datos de la Figura 2.7 luego de aplicarles un proceso de blanqueamiento.

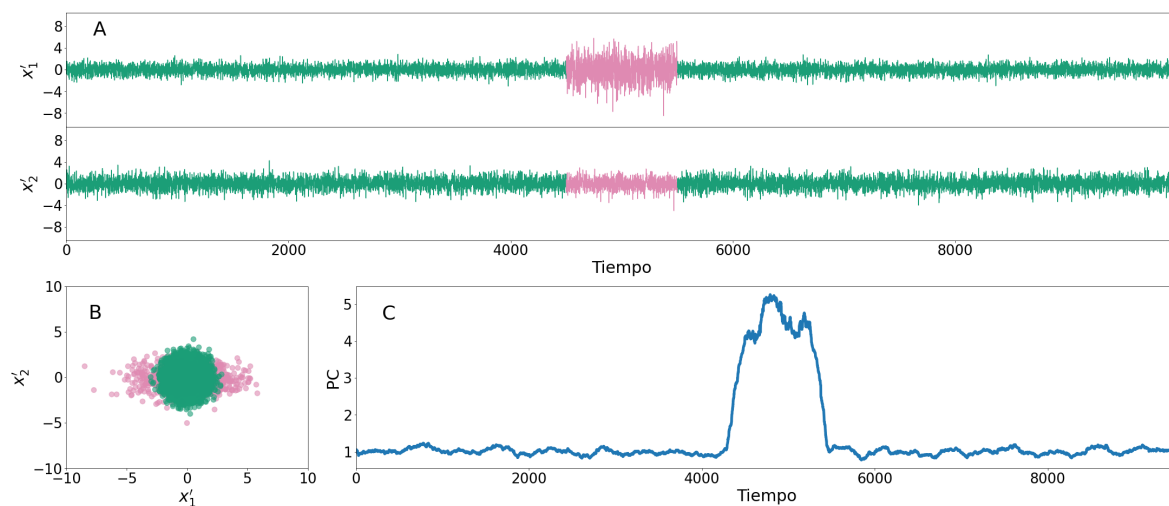


Figura 2.8: Ejemplo de PCA sobre una ventana deslizando utilizando la señal de la Figura 2.7 A luego de un proceso de blanqueamiento. **A**, señal bidimensional $\vec{S}'(t) = [x'_1(t), x'_2(t)]$. **B**, gráfico de puntos de la distribución de probabilidad $P(x'_1, x'_2)$. **C**, componente principal del análisis de la señal $\vec{S}'(t)$ en función del tiempo, con un tamaño de ventana de 250 muestras y superposición de 249 muestras.

Vemos cómo luego de realizar el procesamiento de blanqueamiento a la señal, el componente principal del nuevo sistema sí refleja la variación de la varianza en la variable x'_1 . Si observamos el valor del componente principal fuera del cambio de varianza, vemos que este tiene un valor cercano a uno. Esto sucede ya que la transformación de la Ecuación 2.2 fue realizada utilizando la descomposición de la matriz de covarianza estimada con la señal completa, la cual esta compuesta de un 90 % de la señal \vec{S}_1 y otro 10 % por la \vec{S}_2 , por lo que la matriz de covarianza de la señal completa se asemeja más a la de la señal \vec{S}_1 . Esta misma característica está presente en los registros EEG, donde alrededor del 90 % es zona interictal y el 10 % restante ictal, por lo que el procesamiento de blanqueamiento esta dominado por el segmento interictal.

Si bien el proceso de blanqueamiento no altera la relación señal a ruido de cada una de las dimensiones, ya que el escalamiento es igual para la señal de interés así como para el ruido, puede suceder que una dimension irrelevante, en cuanto a la cantidad de información que proporciona acerca del

estado del paciente, tome mas relevancia por el escalamiento, y de esta forma aumente el ruido del sistema a la hora de la detección.

2.3. Pruebas estadísticas

Con el objetivo de analizar las distribuciones de los datos, tanto dentro como fuera de la crisis, utilizamos diferentes pruebas estadísticas.

2.3.1. Kolmogorov-Smirnov

La prueba de Kolmogorov-Smirnov es una prueba no paramétrica que determina la similaridad de dos distribuciones de probabilidad entre si. Una forma de realizar esta prueba consiste en comparar una distribución de probabilidad en contraste con una distribución normal de media nula y varianza unitaria. A esta prueba en especifico se la denomina K-S a un conjunto de muestras, o mas conocido en ingles por *one-sample K-S*.

Para realizar la prueba K-S a un solo conjunto de muestras, se debe restar la media y normalizar los datos por su desvío estándar. A diferencia de la prueba a dos conjuntos de muestras, esta compara la distribución empírica de los datos con la distribución normal teórica.

Esta prueba la implementamos con la función *kstest* del modulo *stats* de *scipy*.

2.3.2. *t-test*

Una prueba t de *Student*, o comúnmente llamada *t-test*, es cualquier prueba estadística en la cual el estadístico utilizado para hacer la decision sobre las hipótesis sigue una distribución t de *Student*. Esta distribución esta representada por

$$T = Z \sqrt{\frac{\nu}{V}}, \quad (2.3)$$

donde Z es una variable aleatoria que sigue una distribución normal de media nula y varianza unitaria, V es una variable distribuida χ^2 con ν grados de libertad. Z y V son independientes.

En el presente trabajo se utiliza esta prueba para discriminar si las medias de dos distribuciones de probabilidad son significativamente diferentes, teniendo como hipotiposis que estas distribuciones son normales y que las muestras son independientes.

Esta prueba la implementamos con la función *ttest_ind* del modulo *stats* de *scipy*.

2.3.3. *u-test*

La prueba U de Mann-Whitney, o usualmente llamada *u-test*, es una prueba no paramétrica aplicada a dos muestras independientes, con el fin de discriminar si dos distribuciones tienen medias significativamente diferentes. Esta prueba es la version no paramétrica del habitual *t-test*, es decir no requiere que las distribuciones subyacente de los datos sean normales.

2.4. *Epileptogenic index*

De los algoritmos estudiados en la literatura destacamos el propuesto por Bartolomei et al. [70], nombrado como *Epileptogenic index* (EI), por estar basado únicamente en términos de la cantidad de potencia en diferentes bandas de frecuencia y haber sido utilizado sobre registros intracraneales.

Este se basa en detectar incrementos en la potencia de bandas de alta frecuencia con respecto a la potencia presente en las bajas frecuencias. La diferencia principal con el algoritmo propuesto en este trabajo radica en que en nuestro caso, no es necesario realizar superposiciones a priori de las bandas de frecuencia en donde las crisis se manifiestan. Además nuestro enfoque propone realizar un proceso de blanqueamiento el cual permite una mejor caracterización del estado normal del paciente. Por la similitud del algoritmo con el propuesto en este trabajo, haremos una comparación en cuanto al desempeño de estos algoritmos habiéndolos utilizados sobre la misma base de datos.

Capítulo 3

Resultados

“Evolution of mankind is paralleled by the increase and expansion of consciousness.”

— Albert Hofmann

En este capítulo presentamos resultados de un análisis estadístico, realizado sobre cada uno de los registros y promedios de sus resultados, con el objetivo de tener características generales sobre las distribuciones de los datos, tanto dentro como fuera de la crisis. Con estos resultados fundamentamos la utilización de un análisis de componentes principales sobre una ventana deslizante como algoritmo de detección de crisis.

Gracias a la fácil interpretabilidad de los resultados del algoritmo de detección utilizado, realizamos una caracterización de los diferentes niveles de pérdida de conciencia del paciente en función de características temporales y señales electrofisiológicas.

Por último realizamos un análisis de las características electrofisiológicas asociadas a diferentes niveles de pérdida de la conciencia en función del área del cerebro de los registros analizados.

3.1. Caracterización estadística de crisis

Realizamos un análisis estadístico, sobre dos regiones temporales mutuamente excluyentes dentro de los registros, con el fin de encontrar diferencias en los parámetros de las distribuciones de los datos. Denominamos estas dos regiones zona ictal e interictal del registro, es decir, las zonas dentro y fuera de la crisis correspondientemente. Las regiones están definidas por las marcas de inicio y fin de crisis provista por los médicos.

Para realizar este análisis filtramos cada uno de los registros en 5 bandas de frecuencias, las cuales son utilizadas por neurólogos para efectuar diagnósticos. Estas bandas son comúnmente llamadas delta, theta, alpha, beta y gamma, en orden creciente de frecuencia. Para el filtrado se utilizaron filtros IIR Chebyshev tipo 1 orden 10, en los intervalos de frecuencia que son mostrados en la Tabla 3.1, implementados con la función *iirfilter* del módulo *signal* de *scipy*.

Banda	δ	θ	α	β	γ
Frecuencias [Hz]	1 – 3,4	3,4 – 7,4	7,4 – 12,4	12,4 – 24	24 – 97

Tabla 3.1: Intervalos de frecuencias utilizados para la definición de las diferentes bandas.

Una vez filtrado el registro de tensiones en función del tiempo, representamos la señal de cada electrodo como un vector de 5 dimensiones $S^t = (s_\delta, s_\theta, s_\alpha, s_\beta, s_\gamma)$. Con el propósito de reducir la

cantidad de muestras a procesar, analizamos las propiedades estadísticas de la potencia de esta señal con el fin de compararlas con las propiedades de las tensiones y seleccionar una de las opciones según convenga. La señal de potencia la definimos como

$$P_i[t] = \frac{1}{T} \sum_{t'=tT}^{t'=(1+t)T} s_i^2[t'], \quad (3.1)$$

donde i representa la banda de frecuencia y T el tamaño de la ventana en donde se calcula la potencia. Realizando este calculo sobre todo el registro y sobre las 5 bandas, obtenemos la señal de potencia expresada como $P^t = (P_\delta, P_\theta, P_\alpha, P_\beta, P_\gamma)$. Para este análisis utilizamos un $T = f_s$, donde f_s es el numero de muestras en un segundo en el registro de tensiones.

Con el fin de observar diferencias, en cuanto a rasgos estadísticos generales, comparamos, mediante histogramas, los datos de la zona ictal e interictal de un registro de una crisis en particular. En la Figura 3.1 se observan los histogramas tanto para la señal de tensiones como la de potencias.

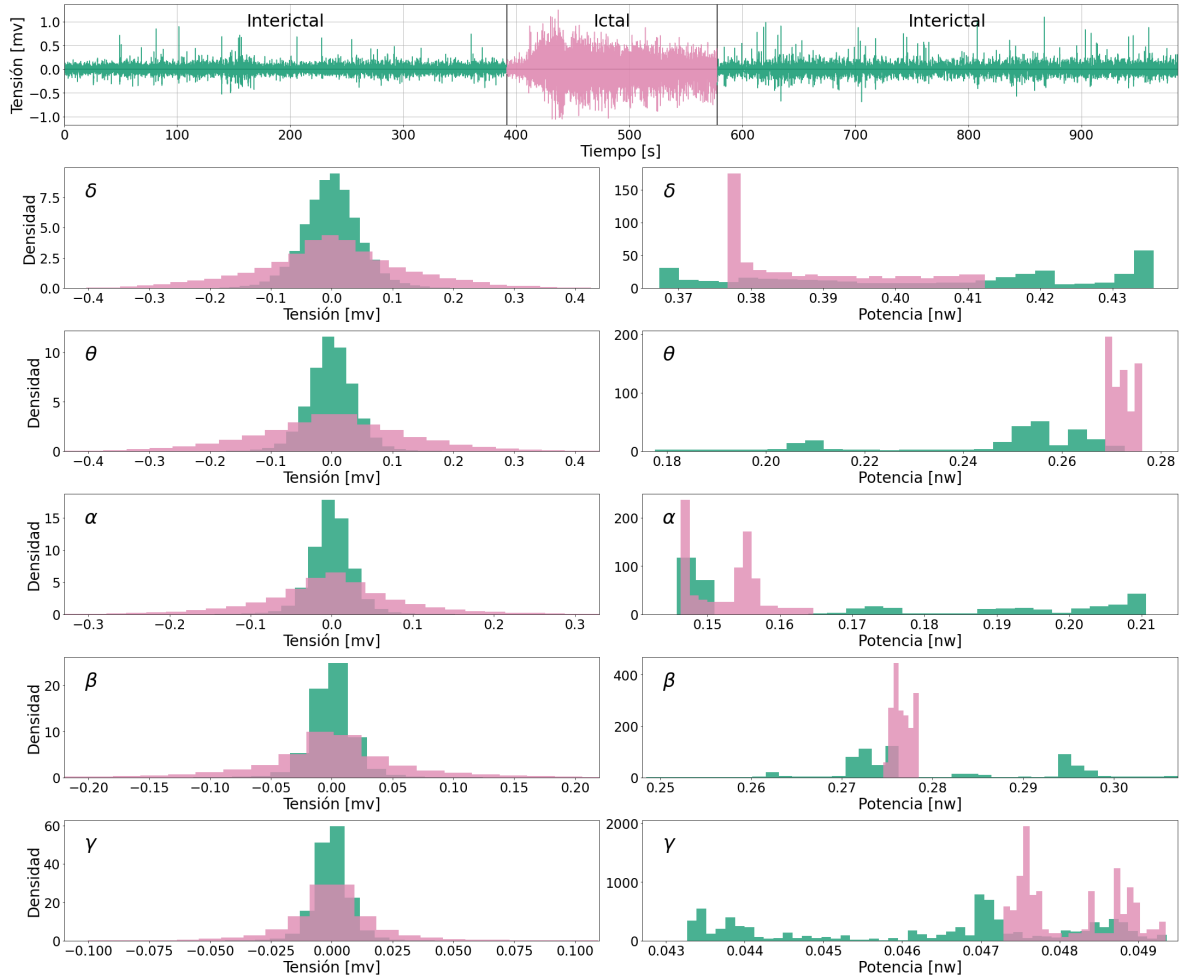


Figura 3.1: De arriba hacia abajo, registro de tensiones en función del tiempo de una crisis en particular, histogramas de tensiones y potencias para cada una de las bandas de frecuencia. Los datos correspondientes a la zona interictal son mostrados en verde, los respectivos a la zona ictal son indicados con el color rosa.

De estos resultados observamos una diferencia en las varianzas entre las distribuciones de tensiones ictal e interictal, lo que se ve reflejado en una diferencia de medias en las distribuciones de potencia. Las distribuciones de tensiones resultan simétricas y con forma de campana, lo cual nos lleva a generar la hipótesis de que estas pueden modelarse como gaussianas.

3.1.1. Prueba de Kolmogorov-Smirnov

Para poner a prueba la hipótesis de que las distribuciones de tensiones siguen una distribución normal, realizamos una prueba de Kolmogorov-Smirnov (K-S). Esta prueba fue realizada utilizando un solo conjunto de muestras, habiendo restado la media y normalizando con su desvío estándar, el cual fue comparado con una distribución normal sin media y con varianza unitaria. La hipótesis nula sobre esta prueba consiste en que la distribuciones presentadas son iguales.

Realizamos este test sobre todos los registros de nuestra base de datos, y con el objetivo de analizar los resultados, promediamos los *p-value* de todas las pruebas. Los resultados obtenidos para cada una de las bandas, diferenciando entre zona ictal e interictal, se muestran en la Tabla 3.2.

Bandas	P-Value Tensión				P-Value Potencia			
	Interictal		Ictal		Interictal		Ictal	
	Media	Desvío	Media	Desvío	Media	Desvío	Media	Desvío
δ	2×10^{-12}	92×10^{-12}	1×10^{-6}	38×10^{-6}	0,024	0,12	0,07	0,16
θ	$0,5 \times 10^{-6}$	21×10^{-6}	$0,1 \times 10^{-3}$	$1,7 \times 10^{-3}$	0,023	0,11	0,12	0,21
α	$1,1 \times 10^{-6}$	23×10^{-6}	2×10^{-3}	16×10^{-3}	0,024	0,11	0,14	0,21
β	$0,1 \times 10^{-3}$	$1,5 \times 10^{-3}$	1×10^{-3}	18×10^{-3}	0,026	0,13	0,15	0,22
γ	2×10^{-6}	64×10^{-6}	$0,6 \times 10^{-3}$	11×10^{-3}	0,023	0,13	0,11	0,19

Tabla 3.2: Significancia de prueba Kolmogorov-Smirnov para todas las bandas de frecuencias, diferenciando zona ictal e interictal. La hipótesis nula comprende que la distribución de los datos sigue una distribución normal.

Observando el orden de magnitud de la significancia de esta prueba, para las tensiones tanto dentro como fuera de la crisis, queda descartada la hipótesis de distribución normal de los datos. Las distribuciones de los p-values son asimétricas, por consecuencia los desvíos pueden tener mayor valor que las medias, en el Apéndice B mostramos histogramas de dichas distribuciones. Las significancias de las pruebas aplicadas a las distribuciones de potencias son menores debido a que la prueba de K-S depende de la cantidad de muestras presentadas, y en el caso de la potencia contamos con aproximadamente 1 muestra cada 2000 de tensión, debido a la frecuencia de muestreo. Las significancias de las pruebas aplicadas en la zona ictal son menores a las aplicadas en la interictal, debido a la diferencia en la cantidad de muestras de estas.

Para poder comparar la diferencia en cuanto a la normalidad de los datos, entre las potencias y las tensiones, repetimos la prueba K-S para las tensiones, muestreando aleatoriamente la misma cantidad de puntos con los cuales se realizaron las pruebas en las potencias. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.3.

Bandas	P-Value Tensión			
	Interictal		Ictal	
	Media	Desvío	Media	Desvío
δ	0,20	0,27	0,46	0,33
θ	0,25	0,29	0,55	0,33
α	0,27	0,31	0,54	0,33
β	0,26	0,32	0,46	0,34
γ	0,1	0,22	0,38	0,34

Tabla 3.3: Significancia de prueba Kolmogorov-Smirnov para todas las bandas de frecuencias, diferenciando zona ictal e interictal, con igual numero de puntos de tensiones que de potencia en la prueba anterior.

De estos resultados podemos concluir que las tensiones son más normales que las potencias, y por lo tanto utilizaremos las tensiones para el resto del trabajo, ya que nuestro método detecta variaciones en el segundo momento de la distribución de los datos, y estos mientras más normales resulten mayor información tendrán la media y la varianza. Realizamos una prueba K-S igualando la cantidad de

puntos entre zona ictal e interictal y no observamos diferencias significativas en los resultados, lo que implica que la mayor variabilidad entre estas dos distribuciones suceden en los dos primeros momentos.

Al previamente haber removido la media y haber normalizado con el desvío estándar nuestras muestras, la diferencia entre estas y una variable normal radican en los momentos superiores. Estos repercuten en la forma de la distribución y generan una diferencia notable a simple vista, como muestra la Figura 3.2.

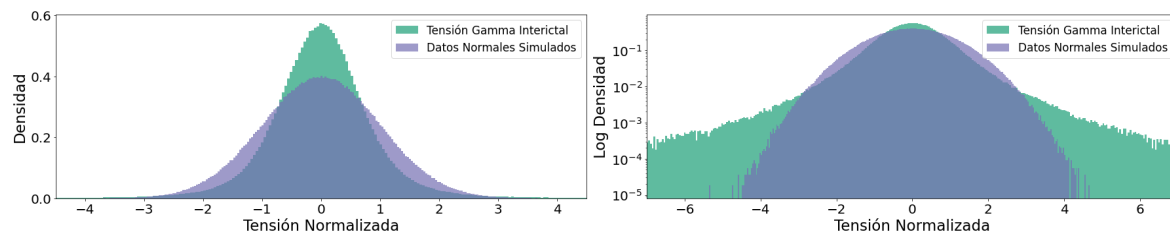


Figura 3.2: A la izquierda, histograma en escala lineal de tensiones normalizadas de la banda gamma en la zona interictal, en contraposición de una variable normal simulada. A la derecha, mismo histograma en escala logarítmica.

De este análisis, encontramos que las tensiones no son normales, y las diferencias provocadas por momentos superiores radican en una campana más picuda y con colas más pesadas.

3.1.2. Media y Varianza

El objetivo de este análisis recae en comparar las medias y las varianzas de las distribuciones de los datos fuera y dentro de la crisis, con el objetivo de observar si estos dos primeros momentos tienen información del estado del paciente.

Debido a los intervalos de frecuencia utilizados la media de las señales deberían ser nulas. Sin embargo la frecuencia de corte inferior de la banda delta, es decir $1Hz$, se encuentra cerca del nivel de continua. Por lo que resulta conveniente analizar esta banda por separado. Para ello realizamos un u-test, el cual como hipótesis nula consiste en que las medias de las distribuciones dentro y fuera de la crisis son iguales. Esta es una prueba no paramétrica, es decir no tiene como hipótesis datos normales a diferencia de un t-test. De esta prueba obtenemos, con una significancia del 5 %, que el 61 % de los electrodos involucrados, y el 67 % de los no involucrados, rechazan la hipótesis nula. De este resultado podemos suponer que las medias de las distribuciones de esta señal, no llevan información acerca de la crisis, ya que no hay una diferencia significativa en la cantidad de electrodos involucrados q pasan la prueba contra los no involucrados que también lo hacen.

En cuanto a la varianza, como mostramos en la Figura 3.1, observamos una diferencia, entre la zona ictal e interictal, en el desvío estándar de las distribuciones de tensiones. Esto, si bien es un resultado particular debido a que es el análisis de una crisis aislada, nos sugiere realizar un estudio más general. Para ello calculamos la varianza para cada una de las bandas de frecuencia, tanto en la zona ictal como interictal, de cada registro de cada crisis y mostramos las distribuciones de estas, separadas por pacientes. Los resultados se muestran en la Figura 3.3.

En la mayoría de los pacientes observamos un aumento en la varianza en la zona ictal en comparación a la interictal. La diferencia en las varianzas varía dependiendo de qué banda se contemple, y aún más, de qué paciente se trate. Por ejemplo, el paciente HEC005 no experimenta una variación notable en la banda delta, mientras que el paciente HEC008 sí.

Si bien cada uno de los pacientes tiene características particulares en las variaciones de varianza, el paciente HEC006 tiene un rango de varianzas más extendido en comparación a los demás. Además las diferencias entre las distribuciones ictal e interictal no parecen tan significativas. Por estos motivos

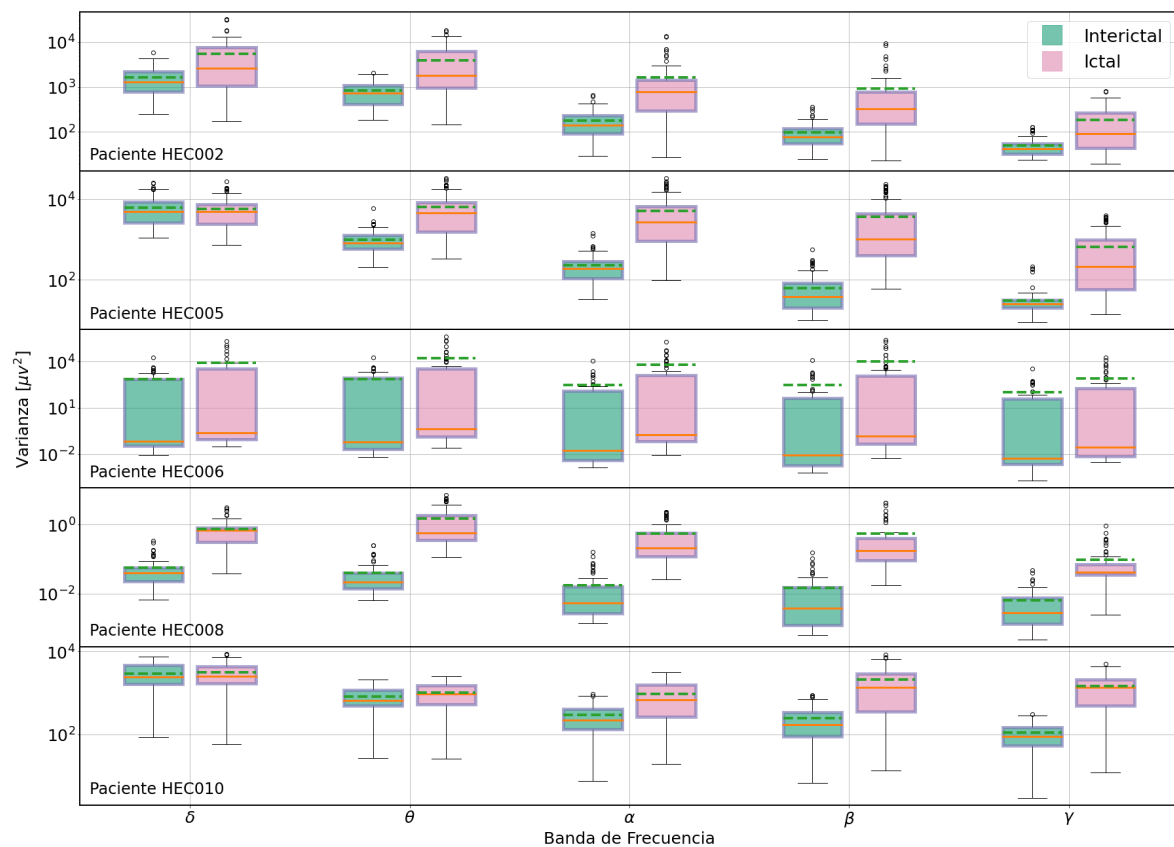


Figura 3.3: Gráfico de cajas de distribuciones de varianza de las tensiones de los electrodos involucrados en todas las crisis de un paciente, separadas por bandas de frecuencias y por zona ictal e interictal. En línea verde punteada se muestra la media de cada una de las distribuciones, así como en naranja llena su mediana, en círculos negros se muestran valores atípicos (*outliers*).

analizamos individualmente las crisis de este caso particular. En la Figura 3.4 se muestra un gráfico de cajas mostrando las distribuciones de varianzas en zona ictal e interictal para cada una de las crisis, separadas en bandas.

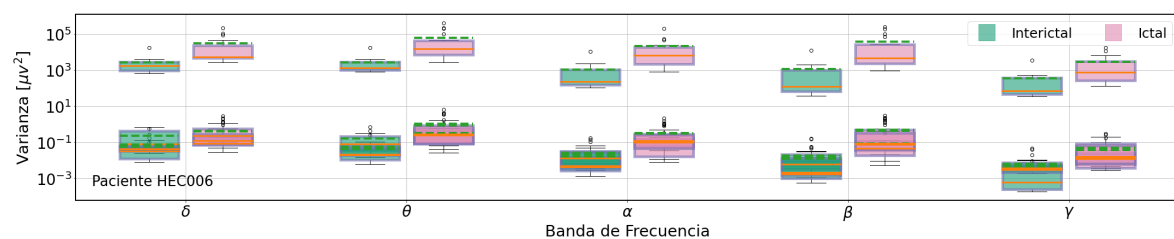


Figura 3.4: Gráfico de cajas de distribuciones de varianza de tensiones, separadas por bandas de frecuencias y por zona ictal e interictal del paciente HEC006. Se muestran de forma superpuesta 4 diferentes crisis de este paciente.

De este gráfico concluimos que una de las crisis, en media, tiene mayor varianza que el resto en todas las bandas de frecuencia, indistintamente si es zona ictal o interictal. A pesar de esto las variaciones relativas entre las distribuciones de la zona ictal e interictal se mantienen igual, para todas las crisis de este paciente.

Otro caso particular son las crisis numero 11 y 12 del paciente HEC002, donde no existe diferencia entre las varianzas dentro y fuera de la crisis. Un análisis exhaustivo del electroencefalograma mostró que las características en frecuencia presentes dentro de la crisis eran iguales a artefactos de la señal en la zona interictal, provocando que no haya diferencia en las varianzas. Estos artefactos se pueden

deber a funcionalidades internas del cerebro, como puede ser ver una luz brillante o escuchar un ruido fuerte, o pueden ser intrínsecos de la interacción con el equipo de medición, por ejemplo que por un movimiento del paciente los contactos experimenten un desplazamiento en su ubicación.

Sin tener en cuenta las crisis con artefactos, realizamos un *u-test* sobre las distribuciones de las varianzas en la zona ictal e interictal, con el objetivo de determinar si las medias de estas son distintas. La únicas bandas de frecuencia que mostraron tener medias indistinguibles fueron la banda delta en el 40 % de los pacientes y la banda theta en el 20 %. Las demás bandas experimentaron una diferencia significativa al 1 % en las medias de las distribuciones de varianzas en todos los pacientes.

3.1.3. Conclusiones del análisis estadístico

De este análisis concluimos que no todas las crisis presentan las mismas características en cuanto a variación de varianza entre la zona ictal e interictal. Cada paciente, y en algunos casos cada crisis dentro de un mismo paciente, experimentan un aumento de la varianza en distintas bandas de frecuencia. De las 34 crisis dentro de nuestra base de datos, solo 2 de ellas no experimentan en ninguna banda, un incremento de la varianza media dentro de la crisis. Por lo tanto es justificable la utilización de la dinámica de la varianza a lo largo de un registro como método de detección de crisis epilépticas.

3.2. Detección de crisis

Del análisis estadístico anterior concluimos que la varianza de las tensiones, en diferentes bandas de frecuencia, llevan consigo información del estado del paciente. Utilizando un espectrograma de la señal, el cual nos muestra la densidad espectral de potencia, podemos usar el teorema de Wiener–Khinchin

$$r_{xx}(\tau) = \int_{-\infty}^{\infty} S(f) e^{2\pi i \tau f} df, \quad (3.2)$$

con $\tau = 0$ para asociar las dinámicas de la varianza de la señal en una banda de frecuencia con la potencia total en dichos rangos, simplemente ajustando los extremos de integración en las frecuencias deseadas. Esto implica suponer que en la ventana donde se calcula el espectro, los datos provienen de un proceso estacionario en sentido amplio. La Figura 3.5 muestra dos espectrogramas de crisis con dinámicas de varianzas diferentes.

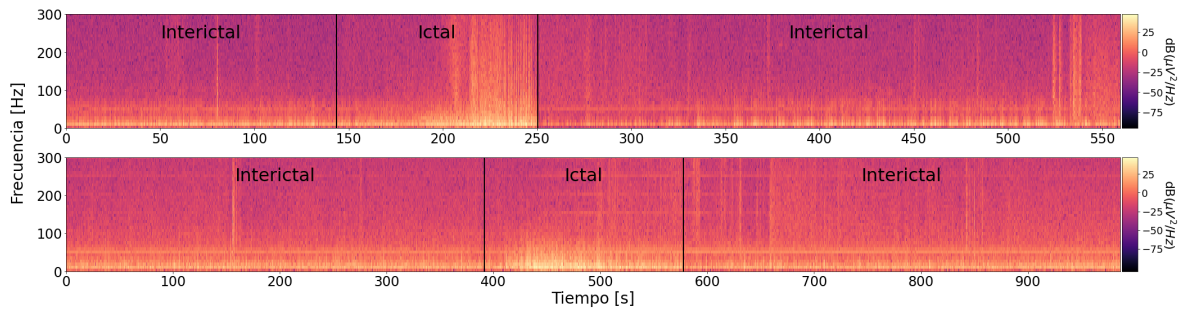


Figura 3.5: Espectrogramas de registros de electrodos involucrados provenientes de crisis de pacientes diferentes.

En el primer registro observamos cómo la potencia tiene una dinámica más retardada en el tiempo a diferencia del segundo, en donde las anomalías de potencia suceden casi instantáneamente después de la marca de inicio propuesta por los medicos. Otra diferencia, la encontramos en la distribución de esta potencia en función de la frecuencia. Para el primer registro notamos un aumento de potencia en frecuencias bajas y uno más leve en frecuencias altas, en contraposición, el segundo experimenta un aumento, mayor al primero, en las frecuencias bajas y un aumento menor en las frecuencias altas.

De estos ejemplos, observamos que la distribución de potencia en las distintas bandas cambia al pasar del estado interictal al estado ictal, pero que la dinámica del cambio no es universal, sino que es idiosincrática para cada paciente y cada crisis. Por este motivo proponemos analizar un sistema de 5 dimensiones, previamente introducido en la Sección 3.1, donde cada una de ellas representa una banda de frecuencia en los intervalos mostrados en la Tabla 3.1.

La ventaja de analizar este sistema, en vez de analizar cada banda por separado, radica en la posibilidad de observar cambios relativos de potencia en direcciones que son combinación lineal de las dimensiones propuestas. El criterio en la elección de las bandas de frecuencias para este sistema se basa en una mejora en la interpretabilidad de los resultados, ya que los algoritmos a desarrollar no solo buscarán detectar las crisis sino también caracterizarlas.

3.2.1. Blanqueamiento de señal

Como muestra la Figura 3.5, las bandas de frecuencias bajas tienen más potencia que las altas, y por lo tanto las variaciones de estas también lo son. Sin embargo, no sabemos con certeza cuál de estas 5 dimensiones es más relevante para la detección de una crisis. Por este motivo debemos normalizar la potencia entre bandas.

El proceso de Blanqueamiento de una señal, o comúnmente llamado *whitening*, no solo normaliza la potencia entre diferentes bandas, sino que también les quita la correlación existente entre ellas. Una forma de visualizar el resultado de este proceso, es comparar las curvas de nivel de las distribuciones de los datos antes y después del blanqueamiento. En la Figura 3.6 se muestran estas curvas de nivel proyectadas sobre 3 de las 5 dimensiones del sistema.

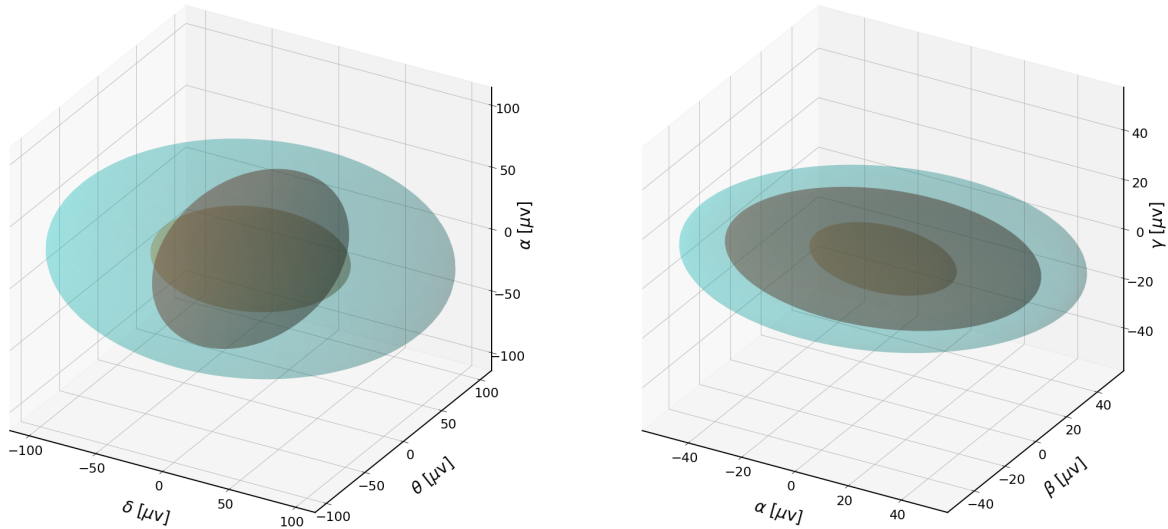


Figura 3.6: Curvas de nivel de distribuciones normales que mejor ajustan los datos de todo el registro antes del proceso de blanqueamiento, proyectadas sobre 3 de las 5 bandas de frecuencias, de 3 diferentes crisis.

Una vez que realizamos el proceso de blanqueamiento sobre todo el registro, las curvas de nivel son transformadas en esferas de radio unitario. Esta transformación al ser aplicada sobre todo el registro, está contemplando tanto la zona ictal, la cual abarca un 90 % del registro, como la interictal. Debido a esta diferencia en los tamaños de las zonas ictal e interictal, la transformación producida por el blanqueamiento es mayormente gobernada por la dinámica de la señal fuera de la crisis.

Si observamos estas curvas de nivel luego del blanqueamiento, sobre una ventana de longitud mucho menor a la del registro completo, observaremos dos comportamientos según la posición relativa de esta. Si nos encontramos fuera de la crisis la mayor parte del tiempo esta curva será casi indistinguible de una esfera de radio unitario. En cambio, si nos encontramos dentro de la crisis esta curva de nivel

tomará forma de elipsoide y se elongará en alguno de sus ejes, o en varios de ellos al mismo tiempo. En la Figura 3.7 se observa la diferencia de las curvas de nivel de los datos dentro de la crisis en contraposición de la esfera unitaria después del proceso de blanqueamiento.

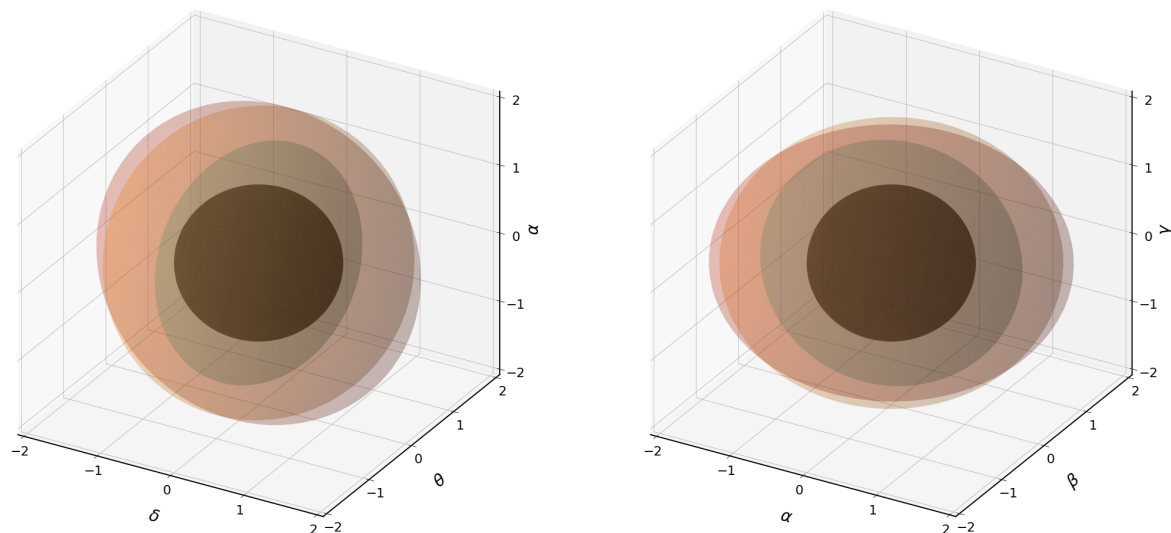


Figura 3.7: Curvas de nivel de distribuciones normales que mejor ajustan los datos de la zona ictal después del proceso de blanqueamiento, proyectadas sobre 3 de las 5 bandas de frecuencias, para 3 diferentes crisis. En marrón oscuro, a modo de referencia, es mostrada una esfera unitaria.

Luego del proceso de blanqueamiento las variaciones de potencias en diferentes bandas de frecuencia son igual de relevantes.

3.2.2. Análisis de componentes principales

Una vez blanqueada la señal, procedemos a realizar un análisis de componentes principales (PCA) dentro de una ventana deslizante sobre el registro. El largo de esta ventana lo denotamos como W_l y es el primer parámetro libre del algoritmo. De este análisis, guardamos tanto el mayor autovalor de la matriz de covarianza estimada, o comúnmente llamado componente principal (PC), como su autovector asociado, ambos en función de la posición de la ventana. Todo el procesamiento de la señal hasta este punto se lo muestra en el diagrama de la Figura 3.8.

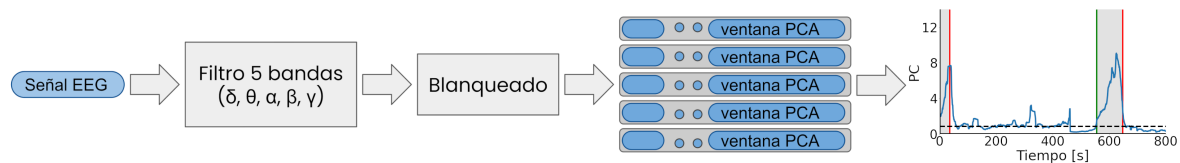


Figura 3.8: Diagrama de procesamiento de la señal EEG, contemplando el filtrado de esta en 5 bandas de frecuencia, su proceso de blanqueamiento y tanto el análisis de componentes principales como su resultado. Referencias gráficas: Líneas verticales verdes representan marca de inicio de crisis provista por médicos, en rojo marca de fin de crisis, línea negra horizontal troquelada representa la media del componente principal en la zona interictal.

El componente principal del análisis representa la varianza de la dirección más relevante del sistema, en cuanto a magnitud de sus variaciones se refiere. El autovector asociado a este componente principal representa dicha dirección de máxima relevancia. Como habíamos hipotetizado, el componente principal aumenta su valor en la zona ictal. Esto nos permite utilizarlo cómo un índice de detección.

3.2.3. Detección

El componente principal además de aumentar su valor dentro de la zona ictal, lo hace sobre una zona prolongada en el tiempo del registro. Por dicho motivo, con el fin de reducir los falsos positivos al momento de la detección, filtramos el componente principal utilizando un filtro media móvil con un tamaño de ventana cuadrada τ , el cual es el segundo parámetro libre del algoritmo. Cabe aclarar que este filtro lo aplicamos solo para la detección y no en los análisis de correlación posteriores. La Figura 3.9 muestra como el filtro reduce la importancia de los picos angostos en la zona interictal.

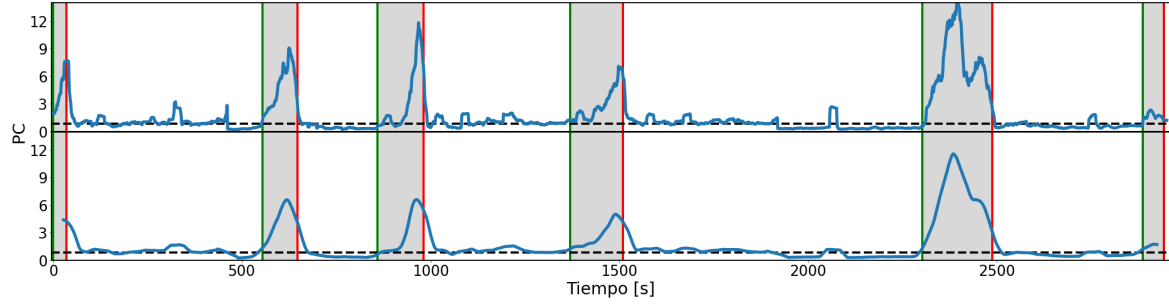


Figura 3.9: Componente principal en función del tiempo antes y después de la aplicación de un filtro media móvil. Referencias gráficas en Figura 3.8.

Para la detección de electrodos reclutados por la crisis definimos 3 zonas dentro del registro, zona ictal, interictal y una zona gris en donde no se realizan detecciones. La zona gris está definida fuera de los extremos de la zona ictal, con un largo $\frac{W_i + \tau}{2}$ hacia cada lado. En esta zona el componente principal tiene información tanto de la zona ictal como de la interictal, debido a efectos de ventana. Por este motivo, esta zona no se toma en cuenta para el conteo de detecciones.

Un verdadero positivo es contado en cuanto el componente principal supere un determinado umbral dentro de la zona ictal. Un falso positivo es contado en cuanto el componente principal exceda el umbral en alguna de las zona interictales. La figura 3.10 muestra las 3 diferentes zonas y ejemplifica los posibles casos en la detección.

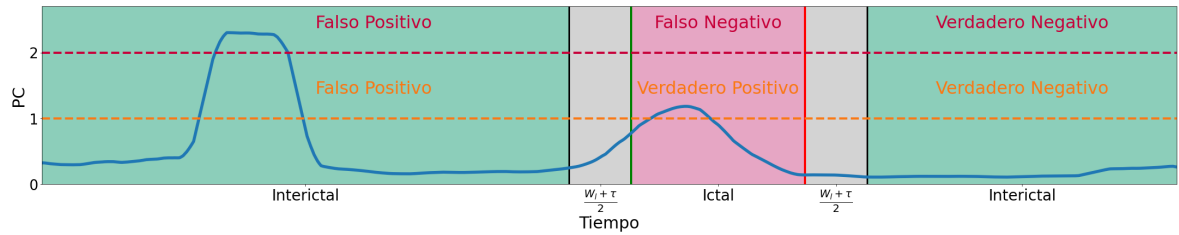


Figura 3.10: Ejemplo gráfico de algoritmo de detección con dos diferentes umbrales. Se muestran 3 zonas, ictal, interictal y zona gris donde no se realizan detecciones. En textos de color se muestra el resultado de la detección para cada umbral correspondientemente.

Para la detección de una crisis se promedian los componentes principales de los electrodos involucrados (los seleccionados por los médicos) y luego se ejecuta el mismo criterio de detección sobre la señal promediada. Un verdadero positivo es contado en cuanto la señal promediada supere un determinado umbral dentro de la zona ictal. Un falso positivo es contado en cuanto el promedio de los componentes principales exceda el umbral en alguna de las zona interictales. Esta detección es independiente de la detección de electrodos reclutados anteriormente explicada.

3.2.4. Desempeño

Evaluamos el desempeño del algoritmo para todo umbral que genere un cambio en el conteo total de verdaderos o falsos positivos sobre nuestra base de datos. Para esta evaluación, se aplica un umbral, se ejecuta el algoritmo y se cuentan la cantidad de verdaderos y falsos positivos, luego se confecciona un gráfico de especificidad contra sensibilidad, comúnmente llamada curva *ROC* acrónimo de *Receiver Operating Characteristic*.

Como índice de desempeño usamos el área debajo de la curva *ROC*, y esta misma área fue utilizada como función de costo para fijar los parámetros libres del sistema (W_l y τ). El proceso iterativo para lograr el máximo desempeño (máxima área debajo de la curva *ROC* posible) consiste en fijar los parámetros del sistema, luego correr el algoritmo completo. Sobre los componentes principales obtenidos se aplica un umbral y se cuentan la cantidad de verdaderos y falsos positivos y con estos dos valores se grafica un punto de la curva *ROC*. Realizando esto para todo umbral que genere un cambio en el conteo total de verdaderos o falsos positivos logramos construir la curva *ROC* completa, luego podemos calcular su área. En base a los resultados se reajustan los valores de los parámetros libres y se repite el proceso en busca de maximizar el área *ROC*.

Para la optimización utilizamos la función *fminsearch* del software *MATLAB*, obteniendo $W_l = 19s$ y $\tau = 54s$. La Figura 3.11 muestra la curva de especificidad contra sensibilidad para los parámetros óptimos del sistema, en contraposición con la curva calculada utilizando el mismo algoritmo sin el proceso de blanqueado, tanto para la detección de electrodos como de crisis. Los puntos óptimos refieren a cuando la sensibilidad iguala a la especificidad, es decir, cuando el porcentaje de verdaderos positivos iguala al complemento de los falsos positivos.

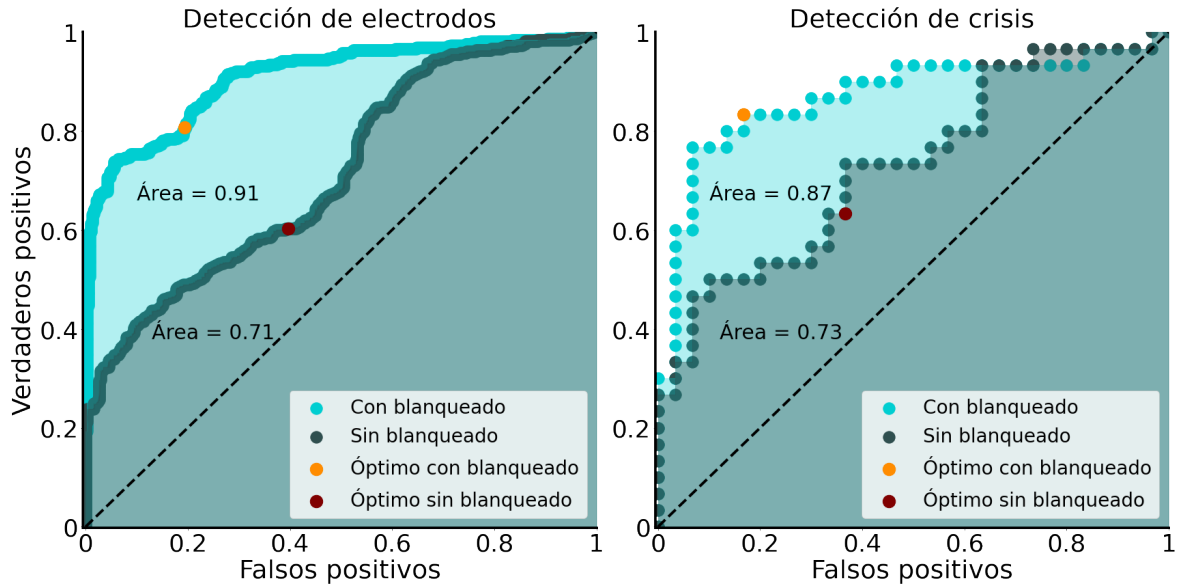


Figura 3.11: Curva *ROC* para parámetros óptimos del algoritmo, con y sin el proceso de blanqueamiento. Cada punto del gráfico corresponde al conteo de verdaderos positivos y falsos positivos al aplicar un determinado umbral sobre los componentes principales. Puntos rojos y amarillos representan puntos óptimos, donde el porcentaje de verdaderos positivos iguala al complemento de los falsos positivos.

Los desempeños de los algoritmos son mostrados en la Tabla 3.4 en contraste con los obtenidos utilizando un algoritmo de terceros, llamado Índice Epileptógeno (EI), Bartolomei et al. [70]. Los resultados utilizando el EI fueron obtenidos por Melisa Maidana Capitán [71], en un trabajo previo.

Detección de	Método	Área ROC	Verdaderos Positivos	Falsos Positivos
Crisis	Con Blanqueado	87 %	83 %	17 %
Electrodos	Con Blanqueado	91 %	81 %	19 %
Crisis	Sin Blanqueado	73 %	63 %	37 %
Electrodos	Sin Blanqueado	71 %	60 %	40 %
Crisis	EI	75 %	70 %	30 %
Electrodos	EI	71 %	60 %	40 %

Tabla 3.4: Comparación entre el desempeño del método propuesto (Con Blanqueado), con el mismo método sin el proceso de blanqueamiento (Sin Blanqueado), y con el Índice Epileptógeno (EI).

3.3. Consciousness Seizure Scale

El índice comportamental *Consciousness Seizure Scale* (CSS), fue introducido en 2009 por Arthuis Marie, et al [72], con el objetivo de caracterizar la pérdida de conciencia experimentada por una persona en una crisis epiléptica. El grupo de neurólogos del Hospital El Cruce lo utilizan con el objetivo de realizar un mejor diagnóstico de la enfermedad. Este índice consta de la adición de los puntajes asignados a las siguiente preguntas/pruebas del índole comportamental:

0. Respuesta	0-1
1. Atención visual	0-1
2. Interacción con el examinador	0-1
3. Conciencia de la crisis	0-1
4. Conducta inapropiada	0-1
5. Amnesia postictal	0-1
6. Amnesia del evento	0-1
7. Apreciación global de la conciencia	0-2

Estas pruebas toman lugar al momento de la crisis, o en una evaluación posterior observando los registros audio visuales. La única pregunta con puntuación no binaria es la numero 7 y esta es puntuada con un valor de 0 a 2 por el criterio de un médico. Una vez sumados los puntajes de todas las preguntas, obtenemos el índice CSS el cual, por su definición, puede tomar valores del 0 al 9.

3.3.1. Correlación entre preguntas

Utilizando los resultados de cada una de las preguntas de este índice, para 26 diferentes crisis, estimamos la matriz de correlación entre preguntas. Los resultados obtenidos son mostrados en la Figura 3.12 como coeficientes de correlación de Pearson.

Observamos dos bloques de correlación positiva, uno entre las preguntas 0, 1, 2 y 3, y otro entre las preguntas 4, 5 y 6. Además, visualizamos un bloque de correlación casi nula entre las preguntas 1, 2 y 3 y las preguntas 4, 5 y 6. Por último, la pregunta numero 7 parece estar correlacionada positivamente con todas las otras, esto es de esperar al ser una apreciación global de la conciencia.

Por la naturaleza de las preguntas de cada uno de los bloques, nos referiremos a las preguntas 1 y 2 como grupo de interacción, y a las preguntas 5 y 6 como grupo de memoria.

3.3.2. Correlación entre CSS y características temporales de la crisis

Como primer análisis, buscamos correlación entre el índice CSS y variables temporales de la crisis. Primero buscamos relacionar diferencias en la duración total de las crisis con las respuestas obtenidas

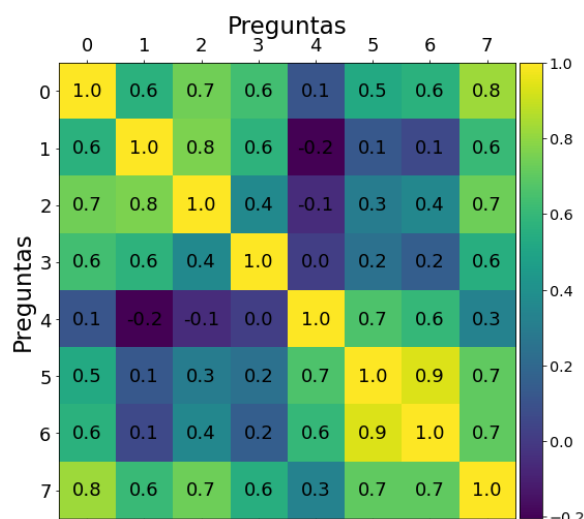


Figura 3.12: Matriz de coeficientes de correlación de Pearson entre preguntas, estimada con 26 diferentes crisis.

a cada pregunta. La duración de crisis está definida como el tiempo que transcurre entre la marca de inicio y la de fin provista por los médicos. En la Figura 3.13 son mostradas, para cada una de las preguntas, las distribuciones de la duración total de la crisis, separadas por las respuestas obtenidas.

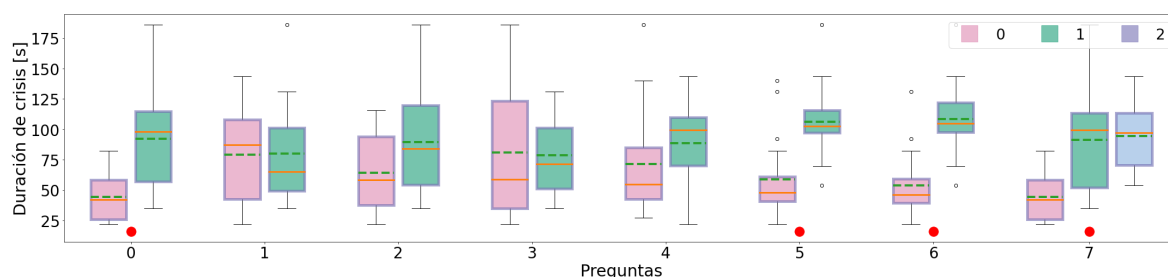


Figura 3.13: Distribuciones de duración de crisis, separadas por respuestas, para cada uno de las preguntas. Puntos rojos indican que las medias de las distribuciones son diferentes con una significancia del 1% utilizando un *t-test*. El resto de referencias gráficas se encuentran en la Figura 3.3.

Observamos cómo las preguntas 0, 5, 6 y 7 separan las distribuciones del tiempo de duración de crisis al 1% de significancia en un *t-test*. Comparando las medias de todas las preguntas, encontramos que las crisis con mayor duración están correlacionadas con una pérdida de conciencia mayor, esto se refleja en las posiciones relativas de las cajas estando las verdes sobre las rosas.

Realizamos el mismo análisis para el tiempo de propagación de la crisis, el cual lo definimos como el tiempo que transcurre entre que el algoritmo detecta el primer electrodo involucrado hasta el último. En la Figura 3.14 son mostradas, para cada una de las preguntas, las distribuciones del tiempo de propagación de la crisis, separadas por las respuestas obtenidas.

La pregunta número 2 es la única que separa significativamente las distribuciones del tiempo de propagación. En este caso las medias de las distribuciones con respuestas positivas (cajas verdes) son menores a las de las respuestas negativas (cajas rosas), es decir, crisis con propagaciones más rápidas (menor tiempo de propagación) tienden a tener una pérdida de conciencia mayor.

De estos resultados concluimos que las preguntas del grupo de interacción están correlacionadas con el tiempo de propagación de la crisis, mientras que las del grupo de memoria lo están con la duración total de la crisis.

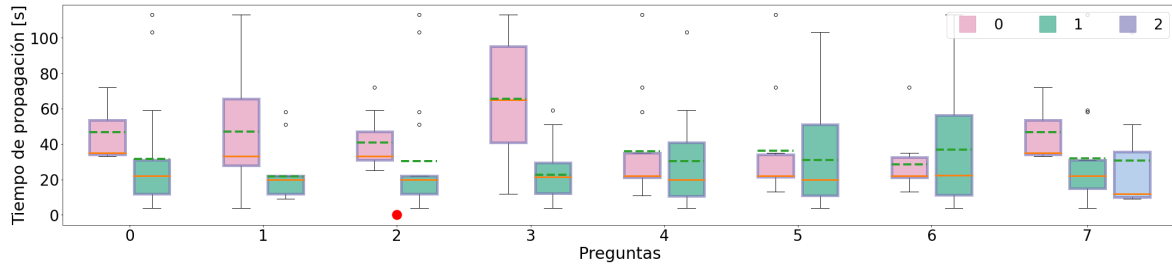


Figura 3.14: Distribuciones del tiempo de propagación de crisis, separadas por respuestas, para cada uno de las preguntas. Referencias gráficas en Figura 3.13.

3.4. Caracterización electrofisiológica del índice CSS

Para determinar si las señales eléctricas provenientes del electroencefalograma contenían información acerca del nivel de pérdida de conciencia del paciente al momento de la crisis, realizamos un análisis estadístico sobre los resultados de nuestro algoritmo de detección.

3.4.1. Componente principal y CSS

Para una caracterización electrofisiológica del índice CSS, observamos la correlación existente entre este y el componente principal de nuestro algoritmo. Para ello colocamos la marca de inicio como punto común entre crisis, y tiempo a tiempo calculamos la correlación entre el CSS, de cada crisis, con el componente principal promediado entre electrodos involucrados. La Figura 3.15 muestra el máximo de correlación obtenido, y el coeficiente de Pearson para cada segundo relativo al comienzo de la crisis. La separación de un segundo entre puntos es debido a que la superposición de la ventana deslizante del PCA es de 18 segundos mientras que la ventana tiene un largo de 19 producto de la optimización realizada. Los componentes principales utilizados para este análisis no fueron filtrados con el filtro de media móvil de largo τ .

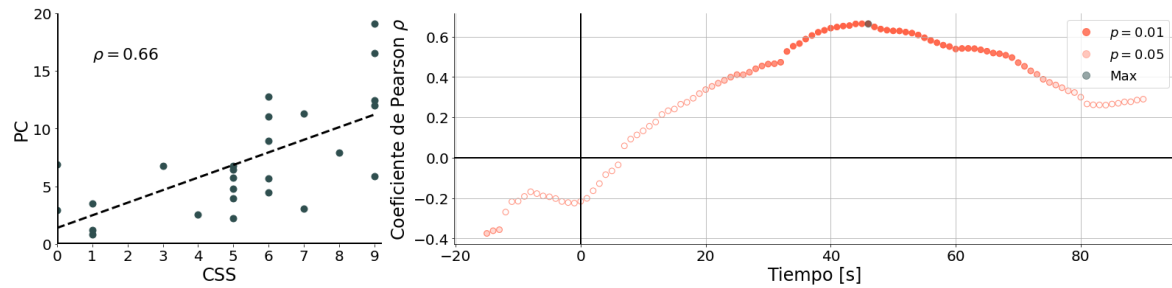


Figura 3.15: A la izquierda, valores de CSS y componente principal con los que se calcula la correlación $\rho = 0,66$ en el segundo 46 (punto negro del grafico derecho). A la derecha, coeficiente de Pearson, entre el índice CSS y el componente principal en función del tiempo. El tiempo igual a 0 corresponde al inicio de la crisis marcado por los médicos, la escala de intensidad del color representa la significancia de la prueba estadística.

Observamos un máximo de correlación entre el índice CSS y el PC, 46 segundos después de iniciada la crisis, con un valor $\rho = 0,66$. En este punto de máxima correlación, la prueba estadística entrega un p-value $p = 7 \times 10^{-5}$. Otra característica de este gráfico es que el cambio en el coeficiente de Pearson es continuo en una escala temporal mayor a 19 segundos (tamaño de ventana usada en el PCA). Esto valida aun más la significancia de los resultados ya que si esta correlación fuese producto de fluctuaciones aleatorias en el PC tambien deberíamos observar variaciones aleatorias en el coeficiente de correlación calculado.

Gracias a estos resultados podemos afirmar que la señal electrofisiológica no solo lleva consigo información del estado de crisis o no crisis, sino también información del estado de conciencia del

paciente.

3.4.2. Autovector principal y CSS

Con el fin de observar la relevancia de determinadas bandas de frecuencia con respecto a la pérdida de conciencia al momento de la crisis, analizamos el autovector principal del sistema en función del tiempo. Para una mejor interpretabilidad de los resultados, transformamos el autovector principal del sistema del espacio simétrico, es decir, el espacio en el que el PCA es realizado, al espacio de frecuencias original. Para esto utilizamos la transformación inversa a la realizada durante el proceso de blanqueamiento en cada uno de los registros. Una vez llevados los autovectores de cada registro al espacio original, son normalizados, y se promedian sus componentes sobre los electrodos involucrados de cada una de las crisis.

Para la caracterización del índice CSS, observamos la correlación existente entre este y cada una de las componentes del autovector del sistema en el espacio de frecuencias original. Una vez más alineamos las crisis utilizando la marca de inicio, y tiempo a tiempo calculamos el coeficiente de Pearson entre el CSS y cada una de las componentes del autovector. La Figura 3.16 muestra el coeficiente de Pearson para cada segundo relativo al comienzo de la crisis, para cada una de las bandas de frecuencias.

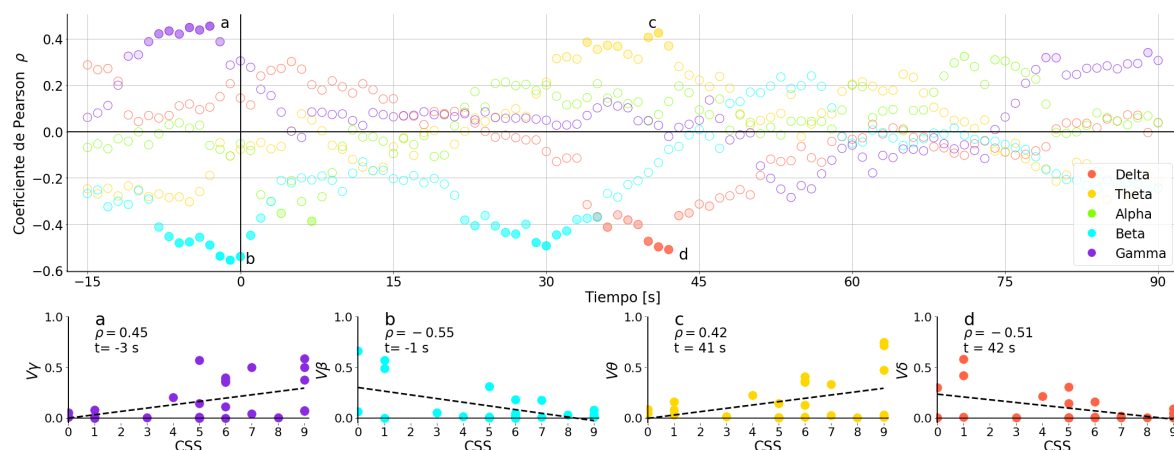


Figura 3.16: Arriba, coeficiente de Pearson entre el índice CSS y las distintas componentes del autovector del sistema en función del tiempo. Abajo, gráfico de CSS vs componentes del autovector para cada crisis, en los puntos de correlación máxima.

Para la banda beta, en $t = -1s$, y la banda delta, en $t = 42s$, encontramos una correlación negativa altamente significativa, con valores $\rho_\beta = -0,55$ y $\rho_\delta = -0,51$, con una significancia del 1 %. Para las bandas gamma, en $t = -3s$, y theta, en $t = 41s$, encontramos $\rho_\gamma = 0,45$ y $\rho_\theta = 0,42$, ambos con una significancia del 5 %.

De estos resultados podemos concluir que hay ciertos comportamientos típicos en la potencia de diferentes bandas los cuales están correlacionados con el nivel de pérdida de conciencia que experimenta el paciente al momento de la crisis.

3.5. Disgregación de CSS

Debido a que el valor del índice del CSS está compuesto por la suma de los resultados a las pruebas realizadas, un dado valor de CSS puede estar contemplando diferentes situaciones. En otras palabras, hay varias combinaciones de respuestas a las pruebas comportamentales que pueden desembocar en un mismo valor de CSS. Por este motivo realizamos un análisis disgregando el índice CSS.

En un análisis similar al realizado para las variables temporales de la crisis en la Sección 3.3.2, observamos la separación de las distribuciones de los componentes principales, en función de cada una de las respuestas que componen el CSS. Como el componente principal es una variable dependiente del tiempo, la separación de las distribuciones también lo será. El gráfico superior de la Figura 3.17 muestra las distribuciones del componente principal para cada una de las preguntas, 60 segundos después de iniciada la crisis. A este tiempo, las preguntas 4, 5 y 6 separan significativamente las distribuciones en un *t-test* al 1%. En el gráfico inferior de la Figura 3.17 se muestra la significancia de la separación de las distribuciones de cada pregunta en función del tiempo.

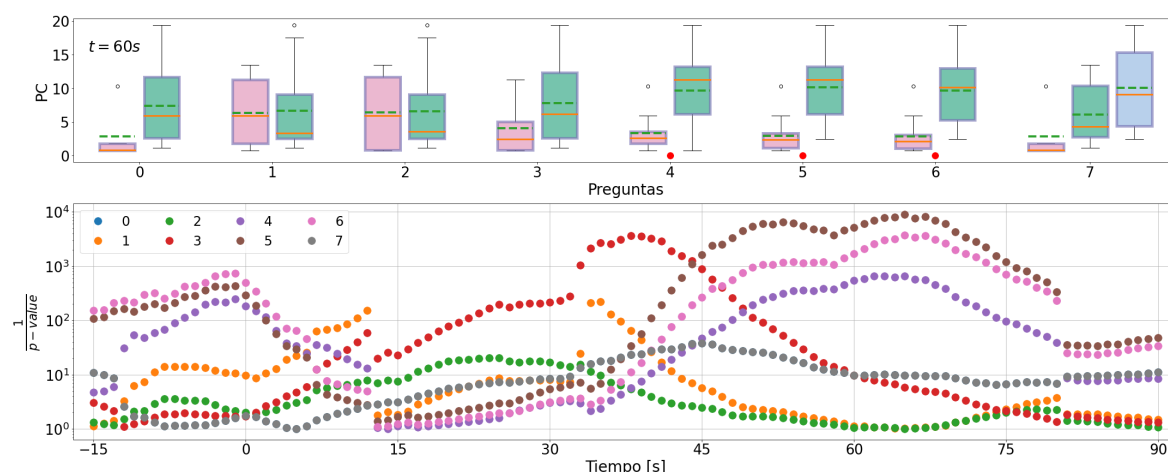


Figura 3.17: Arriba, distribuciones del componente principal para cada pregunta separadas por respuestas, 60 segundos después del inicio de la crisis. Puntos rojos indican que las medias de las distribuciones son diferentes con una significancia del 1% utilizando un *t-test*. Abajo, significancia de la separación de las distribuciones del componente principal. Esta significancia está representada con el inverso del p-value obtenido al realizar un *t-test* sobre las distribuciones. La separación de los componentes principales en dos distribuciones está realizada por las respuesta binaria de la crisis, correspondiente al electrodo observado, a cada una de las preguntas.

Del gráfico observamos diferencias en la dinámica de la significancia estadística para distintas preguntas. Por ejemplo las preguntas 4, 5 y 6 tienen un comportamiento temporal diferente a las preguntas 1, 2 y 3. Por este, y los resultados previos, proponemos analizar las preguntas en 3 diferentes grupos. Las preguntas comportamentales, es decir la 1 y 2, las denominaremos como grupo 1. La pregunta 3 en solitario será denominada grupo 2 y este está relacionado con la autopercepción de la conciencia de la crisis por el paciente. El grupo 3 comprenderá las preguntas 5 y 6, es decir las relacionadas con las funciones que contemplan memoria.

3.6. Correlación disgregada

Realizamos el mismo análisis de correlación mostrando en la Sección 3.4, para cada uno de los grupos de preguntas. Las respuestas a las preguntas de cada uno de los grupos fueron sumadas por separado, obteniendo para el grupo 1 y grupo 3 los posibles valores del 0 al 2, y para el grupo 2, 0 o 1.

3.6.1. Componente principal y CSS disgregado

Para este análisis colocamos la marca de inicio como punto común entre crisis, y tiempo a tiempo calculamos la correlación entre el CSS disgregado por grupos de preguntas, con el componente principal promediado entre electrodos involucrados. En el gráfico superior de la Figura 3.18 mostramos el coeficiente de Pearson para cada grupo en función del tiempo. Abajo de este se grafican el índice CSS disgregado de cada grupo contra el PC en los puntos de máxima correlación del gráfico superior.

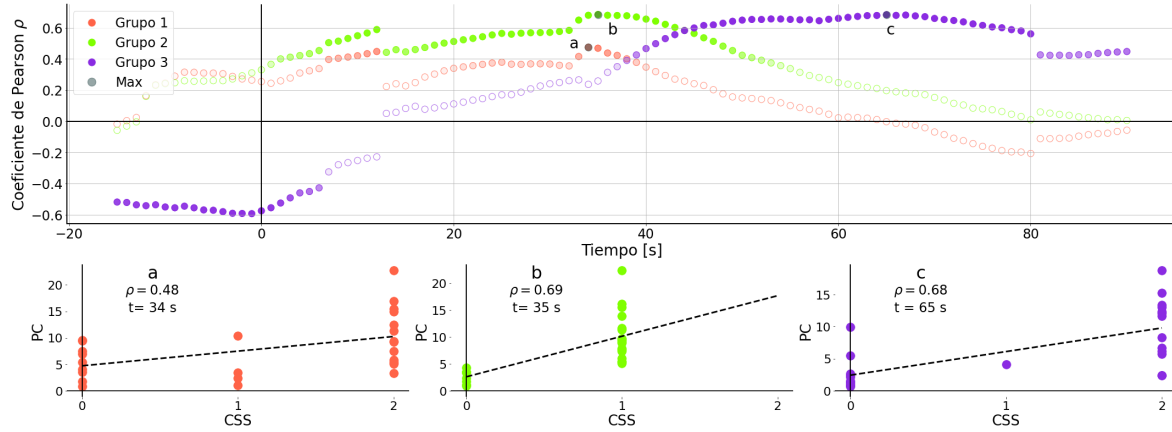


Figura 3.18: Arriba, correlación de Pearson en función del tiempo, entre el componente principal y CSS disgregado, para los 3 grupos de preguntas. El tiempo igual a 0 corresponde al inicio de la crisis marcado por los médicos, la escala de intensidad del color representa la significancia de la prueba estadística. Abajo, gráficos de CSS disgregado contra el componente principal para el máximo de correlación de cada uno de los grupos.

Para el grupo 1 observamos un máximo de correlación entre el índice CSS y el PC, 34 segundos después de iniciada la crisis, con un valor $\rho = 0,48$ con una significancia $p = 1,4 \times 10^{-2}$. Para el grupo 2, 35 segundos después de iniciada la crisis, el coeficiente de Pearson toma un valor $\rho = 0,69$ con una significancia $p = 1,1 \times 10^{-4}$. Para el grupo 3, 65 segundos después de iniciada la crisis, la correlación alcanza un valor $\rho = 0,68$ con una significancia $p = 1,2 \times 10^{-4}$. Las discontinuidades en el gráfico son debido a efectos producidos por la ventana al integrar picos anómalos de potencia, para crisis individuales. Las variaciones anormales en el componente principal se pueden observar en el Apéndice C.

De este gráfico vemos como los diferentes grupos de preguntas toman relevancia en tiempos diferentes. Observando a modo de comparación la Figura 3.15, vemos que el máximo de correlación, en cuanto al índice completo se refiere, sucedía 46 segundos después del inicio de la crisis. En este caso tenemos un máximo en 35s, otro en 36s y otro a los 65s, además, teniendo en cuenta las formas de las curvas, podemos interpretar que la correlación del índice total es un pseudo promedio de las correlaciones de estos 3 grupos.

De este análisis concluimos que gracias a la disgregación del índice el valor de la correlación entre el CSS y el PC aumentó y nos permitió discriminar los tiempos característicos en donde esta correlación es máxima para cada pregunta. Estos resultados serán contrastados con estudios previos en la Sección 4.

3.6.2. Autovector principal y CSS disgregado

Para la caracterización del índice CSS disgregado, observamos la correlación existente entre este y cada una de las componentes del autovector del sistema en el espacio de frecuencias original, para cada uno de los grupos de preguntas. Nuevamente alineamos las crisis utilizando la marca de inicio, y tiempo a tiempo calculamos el coeficiente de Pearson entre el CSS y cada una de las componentes del autovector. La Figura 3.19 muestra el coeficiente de Pearson para cada segundo relativo al comienzo de la crisis, para cada una de las bandas de frecuencias, para cada uno de los grupos de preguntas.

Los valores de correlación máximos, junto con sus posiciones en el tiempo y significancias estadísticas son mostrados en la Tabla 3.5.

Haciendo un análisis similar a los resultados de la correlación del PC y el CSS, a modo de ejemplo, podemos observar cómo en los primeros dos grupos, en los primeros 30 segundos dentro de la crisis, la banda gamma tiene correlación positiva, a diferencia del grupo 3 en la cual la correlación es negativa.

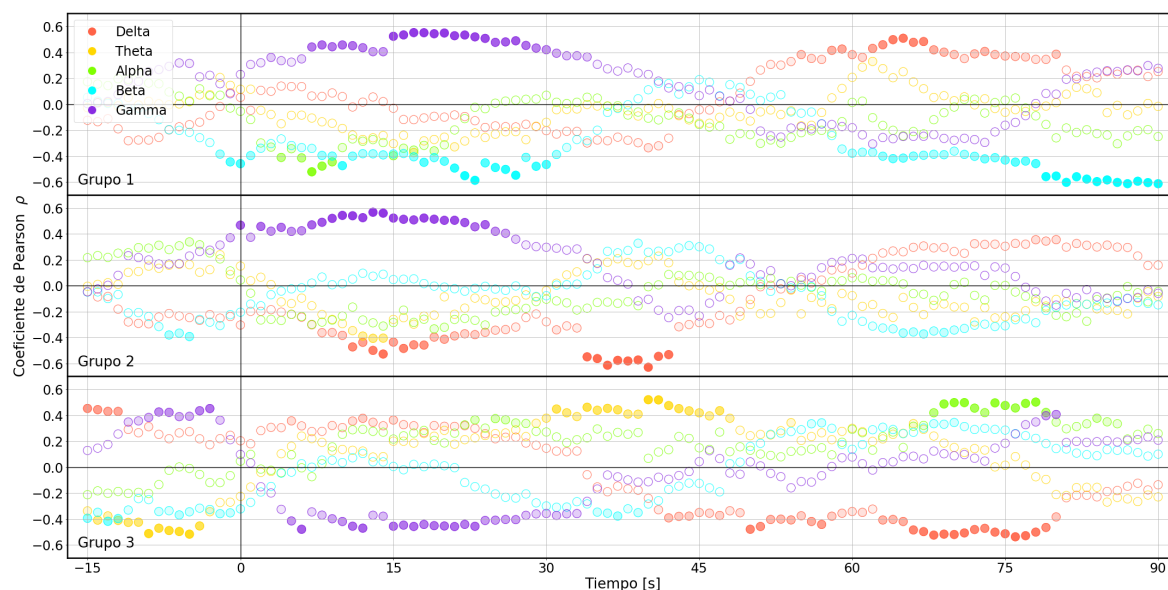


Figura 3.19: Correlación de Pearson en función del tiempo, entre las componentes del autovector principal y el índice CSS disgregado, para los 3 grupos de preguntas.

Banda	Grupo 1			Grupo 2			Grupo 3		
	ρ	t [s]	p-value	ρ	t [s]	p-value	ρ	t [s]	p-value
δ	0.51	65	$7,9 \times 10^{-3}$	-0.63	40	$5,6 \times 10^{-4}$	-0.54	76	$4,6 \times 10^{-3}$
θ	-0.37	17	$6,1 \times 10^{-2}$	-0.41	13	$3,9 \times 10^{-2}$	0.52	40	$6,5 \times 10^{-3}$
α	-0.52	7	$6,3 \times 10^{-3}$	0.34	-5	$9,2 \times 10^{-2}$	0.5	78	9×10^{-3}
β	-0.61	90	$8,6 \times 10^{-4}$	-0.39	-5	$4,7 \times 10^{-2}$	-0.42	-13	$3,3 \times 10^{-2}$
γ	0.55	17	$3,4 \times 10^{-3}$	0.57	13	$2,6 \times 10^{-3}$	-0.48	6	$1,3 \times 10^{-2}$

Tabla 3.5: Valores de correlación máxima para cada banda para cada grupo.

Este análisis nos permite concluir que la correlación aproximadamente nula que obtuvimos en la banda gamma en los primeros segundos de la crisis en la Figura 3.16, se origina en la cancelación de los comportamientos antagónicos obtenidos en las preguntas que hacen a la interacción y la autopercepción con aquellas referidas a aspectos mnemónicos. Estos resultados dan sustento a la necesidad de disgregar el índice CSS.

3.7. Análisis espacial

Para el análisis espacial, dividimos los electrodos según el área del cerebro donde fueron implantados. En total contamos con 4 zonas; lóbulo frontal y temporal, para hemisferios izquierdo y derecho.

Para comprobar la bondad de la estimación a priori de la zona epileptógena, diagnosticada por los médicos, comparamos el porcentaje de electrodos que colocaron en cada una de las zonas, en contraposición de los electrodos que efectivamente se involucraron en la crisis. El gráfico izquierdo de la Figura 3.20 muestra la distribución de electrodos en estas cuatro áreas, para los electrodos totales y para los electrodos involucrados. En el gráfico derecho de la misma figura, observamos la distribución de los electrodos involucrados, para las 4 áreas, para cada paciente por separado.

Del gráfico izquierdo, observamos como los parches se superponen casi en su totalidad. Esta superposición casi perfecta indica que es acertada la decisión de los médicos de preferir insertar los electrodos en el lóbulo temporal y en el hemisferio izquierdo. En ausencia de información clínica adicional, si tuviésemos que hacer una recomendación, sugeriríamos acentuar aún más la preferencia por

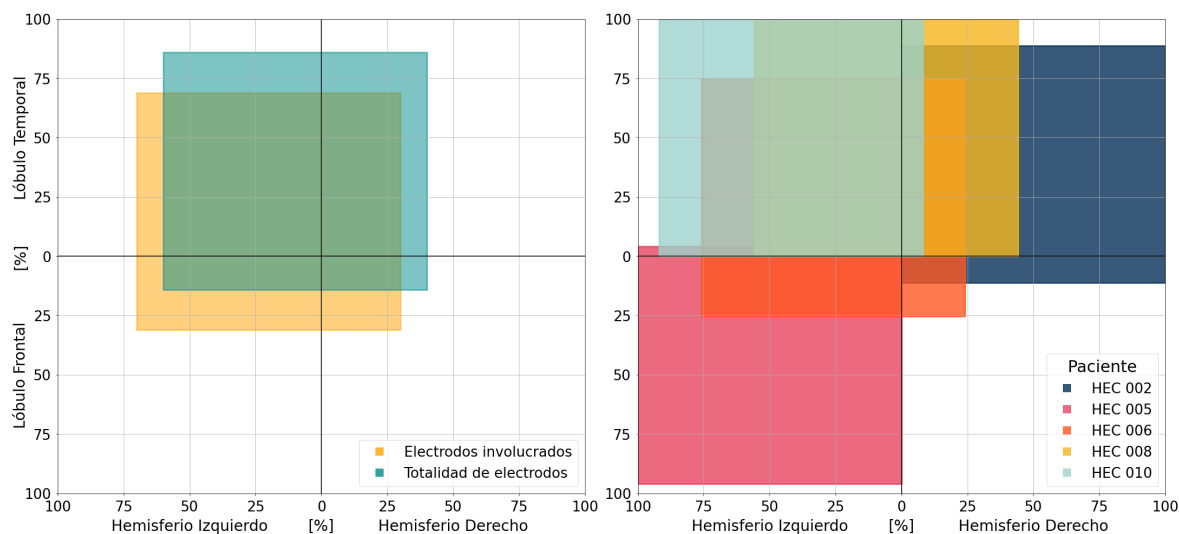


Figura 3.20: Izquierda, distribución de electrodos totales y electrodos involucrados en las 4 diferentes áreas. Derecha, distribución de electrodos involucrados, en las 4 áreas, para cada paciente por separado.

el hemisferio izquierdo, pero incluiríamos una fracción ligeramente mayor de electrodos en el lóbulo frontal. Los posteriores análisis se realizaron con los electrodos involucrados en las crisis, por consiguiente, como muestra el gráfico derecho, tenemos pocos datos en la zona del lóbulo temporal del hemisferio derecho. Más aun, las crisis asociadas a los datos de esa zona tienen el mismo índice CSS lo cual nos impide estimar correlaciones.

Filtrando por áreas los electrodos, repetimos el análisis de correlación por grupos, mostrado en la Sección 3.6. La Figura 3.21 muestra el coeficiente de correlación de Pearson entre el PC y el índice CSS disgregado, en función del tiempo, sobre electrodos filtrados por las 4 áreas.

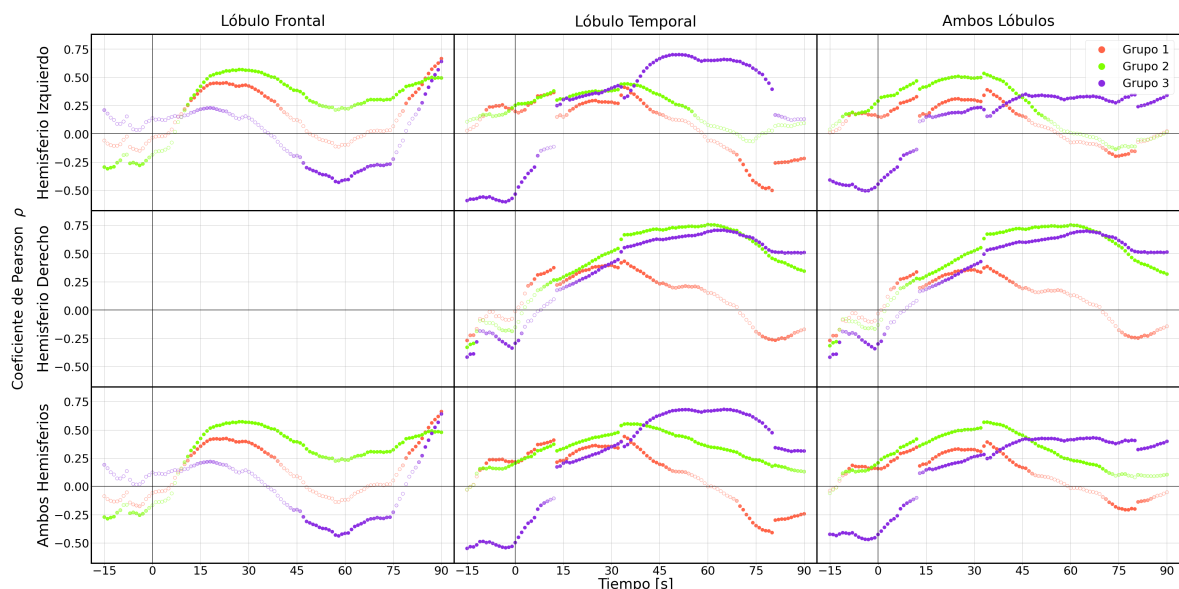


Figura 3.21: Correlación entre el componente principal y CSS disgregado, en función del tiempo, con electrodos involucrados filtrados en columnas por lóbulo, y filtrados en filas por hemisferios, normalizando el análisis por electrodos.

Este gráfico está normalizado poniendo en pie de igualdad a todos los electrodos involucrados, calculando las correlaciones con cientos de puntos. El gráfico correspondiente al área del lóbulo frontal derecho no pudo ser calculado por la falta de datos ya mencionada. En la Tabla 3.6 se muestran los máximos de correlación, el momento relativo al inicio de la crisis en el cual suceden y su significancia

estadística, para cada una de las 4 áreas, normalizando el análisis por electrodo.

	Lóbulo Frontal			Lóbulo Temporal			Sin Filtrar		
	ρ	t [s]	p-value	ρ	t [s]	p-value	ρ	t [s]	p-value
Hemisferio Izquierdo	0.66	105	4×10^{-12}	-0.50	95	$3,2 \times 10^{-10}$	0.39	49	$1,6 \times 10^{-9}$
	0.57	42	$1,4 \times 10^{-8}$	0.44	50	$5,3 \times 10^{-8}$	0.53	48	$6,6 \times 10^{-18}$
	0.64	105	$4,6 \times 10^{-11}$	0.70	66	$8,8 \times 10^{-22}$	-0.51	11	$6,6 \times 10^{-16}$
Hemisferio Derecho	-	-	-	0.43	49	$5,8 \times 10^{-6}$	0.38	49	$5,1 \times 10^{-5}$
	-	-	-	0.76	75	$3,6 \times 10^{-20}$	0.75	75	$1,9 \times 10^{-20}$
	-	-	-	0.71	80	$9,7 \times 10^{-17}$	0.70	80	1×10^{-16}
Sin Filtrar	0.66	105	$2,3 \times 10^{-12}$	0.44	49	7×10^{-13}	0.39	49	$1,5 \times 10^{-13}$
	0.57	42	6×10^{-9}	0.55	50	$9,6 \times 10^{-21}$	0.57	49	$1,5 \times 10^{-29}$
	0.64	105	$1,8 \times 10^{-11}$	0.68	80	3×10^{-34}	-0.47	12	$1,7 \times 10^{-19}$

Tabla 3.6: Coeficientes de Pearson máximos para la correlación entre el componente principal y CSS disgregado, filtrando electrodos por hemisferio y lóbulo, normalizando por electrodos, lugar temporal del máximo y su significancia estadística. En cada área el orden de los resultados se muestra en orden creciente del numero de grupo.

En la Figura 3.22 se muestra el mismo análisis normalizado por crisis. Esta correlación se calcula con decenas de puntos, provocando que las significancias de las pruebas estadísticas sean menores.

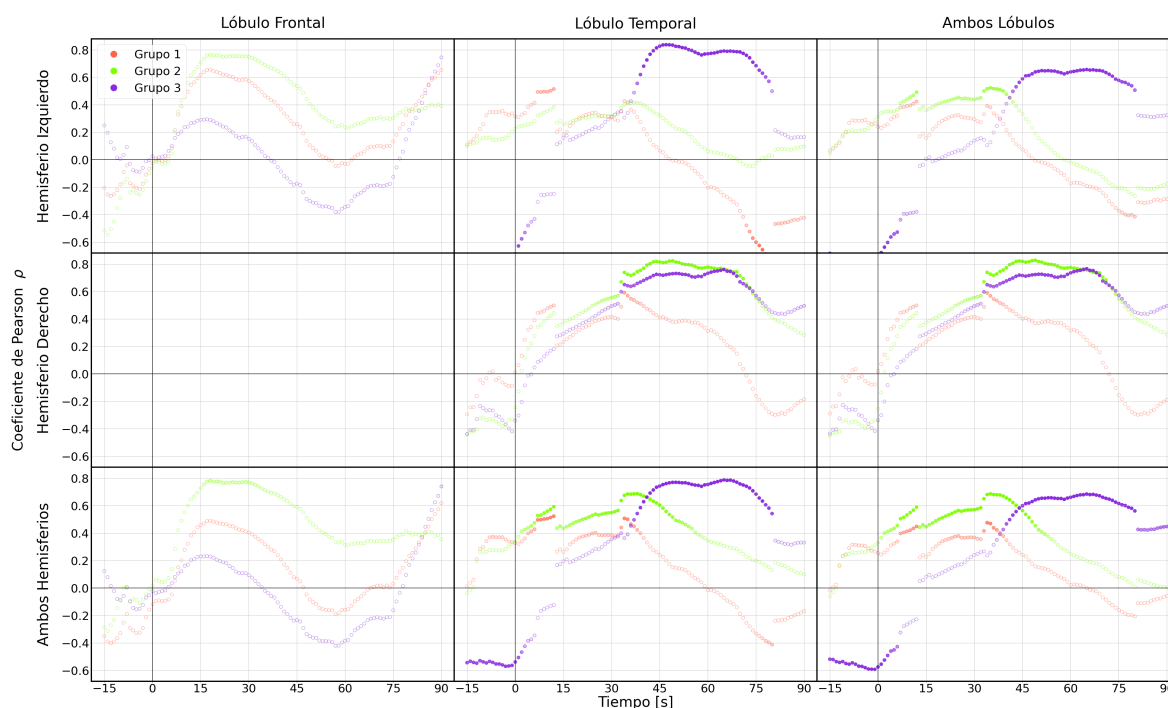


Figura 3.22: Correlación entre PC y CSS disgregado, en función del tiempo, con electrodos involucrados filtrados en columnas por lóbulo, y filtrados en filas por hemisferios, normalizando el análisis por crisis.

Las curvas mostradas en la Figura 3.22, para la columna y fila sin filtrar, recuperan los resultados mostrados en la Figura 3.18. En la Tabla 3.7 se muestran los máximos de correlación, el momento relativo al inicio de la crisis en el cual suceden y su significancia estadística, para cada una de las 4 áreas, normalizando el análisis por crisis.

De estos resultados destacamos dos máximos de correlación. Para el grupo 3, en el área del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo, el coeficiente de Pearson alcanza un valor $\rho = 0,84$ 62 s después de iniciada la crisis, el cual tiene una significancia estadística de $p = 5,1 \times 10^{-5}$. Y para el grupo 2, en el

	Lóbulo Frontal			Lóbulo Temporal			Sin Filtrar		
	ρ	t [s]	p-value	ρ	t [s]	p-value	ρ	t [s]	p-value
Hemisferio Izquierdo	0.66	33	$2,3 \times 10^{-01}$	-0.73	95	$1,4 \times 10^{-03}$	0.42	27	$6,3 \times 10^{-02}$
	0.77	33	$1,3 \times 10^{-01}$	0.42	52	$1,1 \times 10^{-01}$	0.52	50	$1,8 \times 10^{-02}$
	0.75	105	$1,5 \times 10^{-01}$	0.84	62	$5,1 \times 10^{-05}$	-0.77	12	$6,9 \times 10^{-05}$
Hemisferio Derecho	-	-	-	0.59	49	$3,3 \times 10^{-02}$	0.59	49	$3,4 \times 10^{-02}$
	-	-	-	0.82	64	$5,4 \times 10^{-04}$	0.83	64	$4,8 \times 10^{-04}$
	-	-	-	0.76	80	$2,6 \times 10^{-03}$	0.77	80	$2,3 \times 10^{-03}$
Sin Filtrar	0.62	105	$1,9 \times 10^{-01}$	0.52	27	$1,3 \times 10^{-02}$	0.48	49	$1,4 \times 10^{-02}$
	0.78	33	$6,7 \times 10^{-02}$	0.69	53	$4,2 \times 10^{-04}$	0.69	50	$1,1 \times 10^{-04}$
	0.74	105	$9,3 \times 10^{-02}$	0.79	80	$1,4 \times 10^{-05}$	0.68	80	$1,2 \times 10^{-04}$

Tabla 3.7: Coeficientes de Pearson máximos para la correlación entre el componente principal y CSS disgregado, filtrando electrodos por hemisferio y lóbulo, normalizando por crisis, lugar temporal del máximo y su significancia estadística. En cada área el orden de los resultados se muestra en orden creciente del numero de grupo.

área del lóbulo temporal del hemisferio derecho, el coeficiente de Pearson alcanza un valor $\rho = 0,82$, 64 s después de iniciada la crisis, el cual tiene una significancia estadística de $p = 5,4 \times 10^{-4}$.

Capítulo 4

Conclusiones

*“When the light turns green, you go. When the light turns red, you stop.
But what do you do when the light turns blue with orange and lavender
spots?”*

— Shel Silverstein, A Light in the Attic

En este capítulo explayaremos las conclusiones realizadas a partir de los resultados mostrados en el Capítulo 3. Separamos las conclusiones en las 5 secciones más relevantes de este trabajo, y por último, damos conclusiones generales y más abarcativas de todo el trabajo realizado, comparando los resultados obtenidos con los existentes en la literatura.

4.1. Características estadísticas de crisis

Comparando las propiedades estadísticas de las tensiones y las potencias dentro y fuera de la crisis, concluimos que:

- Tanto la distribución de tensiones como la distribución de potencias se modifican al pasar del estado normal al epiléptico.
- Si bien ninguna de estas dos distribuciones es normal, la distribución de tensiones es mejor aproximada por una distribución Gaussiana que la de potencias. Decidimos entonces trabajar con tensiones.
- La media de la distribución de tensiones no se modifica al pasar del estado normal al estado epiléptico.
- En 32 de las 34 crisis analizadas, la varianza de la distribución de tensiones aumenta significativamente al pasar al estado epiléptico, al menos en alguna banda de frecuencia.

Gracias a estos resultados fundamentamos la utilización de un análisis de componentes principales sobre una ventana deslizante como método de detección de crisis epilépticas.

4.2. Algoritmo de detección

A partir de haber observado que la distribución de la varianza de las tensiones en las distintas bandas cambia al pasar del estado interictal al estado ictal, pero que la dinámica del cambio no es universal, sino que es idiosincrática para cada paciente y cada crisis, propusimos utilizar en combinación con el PCA un proceso de blanqueamiento con el fin de dar igual peso a las diferentes dinámicas.

Gracias al proceso de blanqueado el algoritmo de detección mejora su desempeño de un 71 % de área debajo de la curva ROC, a un 91 % en la detección de electrodos individuales, y de un 73 % a un 87 % en detección de crisis. Comparando estos resultados con los obtenidos al utilizar el Índice Epileptógeno Bartolomei et al. [70], nos encontramos con mejoras de desempeño del mismo orden.

El algoritmo de detección propuesto no solo tiene un buen desempeño en función de la detección de electrodos y crisis, sino que además la simplicidad del procesamiento permite una mejor interpretabilidad de los resultados. Por este motivo realizamos una caracterización electrofisiológica del índice CSS a partir de estos.

4.3. Caracterización electrofisiológica del índice CSS

Encontramos una máxima correlación entre el índice CSS y el PC promediado entre electrodos involucrados 46 segundo después de iniciada la crisis, con un valor $\rho = 0,66$. Con los resultados obtenidos podemos asegurar que la señal electrofisiológica no solo lleva consigo información del estado de crisis o no crisis, sino también información del estado de conciencia del paciente.

Con el fin de observar la relevancia de determinadas bandas de frecuencia con respecto a la pérdida de conciencia al momento de la crisis, analizamos el autovector principal del sistema en función del tiempo. Para las distintas bandas encontramos máximos de correlación entre el índice CSS y cada una de las componentes del autovector del sistema en el espacio de frecuencias original, con significancias del 1 % y el 5 %. Además, en la ventana de tiempo en la que el PC es máximamente informativo acerca del estado de conciencia (es decir, a los 46 segundos), las crisis que producen mayor pérdida de conciencia presentan un aumento significativo de actividad en la banda theta, y en menor medida, en la banda alpha (frecuencias intermedias) combinado con disminuciones significativas en las potencia de las bandas delta y beta (frecuencia baja y alta, respectivamente). Estos nos indica que hay ciertos comportamientos típicos en la potencia de diferentes bandas los cuales están correlacionados con el nivel de pérdida de conciencia que experimenta el paciente al momento de la crisis.

4.4. Disgregación del índice CSS

Debido a que el índice CSS condensa varios aspectos de la experiencia consciente en una sola dimensión, surge la necesidad de analizarlo de una forma disgregada.

De la estimación de la matriz de correlación entre preguntas habíamos visualizado dos grupos de ellas correlacionadas entre si, uno con preguntas relacionadas al comportamiento y la autoexperiencia consciente, y otro con las relacionadas a memoria. También observamos como los resultados a las preguntas asociadas a la memoria separan las distribuciones de la duración total de la crisis, mientras que las relacionadas al comportamientos lo hacían sobre las distribuciones del tiempo de propagación. Por último analizamos la separación de las distribuciones de componentes principales en función del tiempo para cada pregunta por separado. En este análisis observamos como las preguntas correlacionadas entre si tenían dinámicas similares en cuanto a la significancia de la separación de las distribuciones. En consecuencia de estos resultados, propusimos observar las características electrofisiológicas de 3 grupos de preguntas diferentes, uno comportamental, otro con la autoexperiencia consciente y por último uno mnemónico.

Al analizar la correlación entre el PC y el CSS disgregado en función del tiempo, nos encontramos con que el grupo 1 y 2 tienen un máximo coeficiente de Pearson, $\rho_1 = 0,48$ y $\rho_2 = 0,69$ alrededor de los 35 s iniciada la crisis, mientras que el grupo 3 se correlaciona máximamente a los 65 s con un coeficiente $\rho_3 = 0,68$. En comparación el máximo de correlación, en cuanto al índice completo se

refiere, sucedía 46 s después del inicio de la crisis. Teniendo esto en cuenta y las dinámicas de las curvas, concluimos que la correlación del índice total es un pseudo promedio de las correlaciones de estos 3 grupos. Gracias a la disgregación del índice el valor de la correlación entre el CSS y el PC aumento y nos permitió discriminar los tiempos característicos en donde esta correlación es máxima para cada pregunta.

Nuevamente realizamos un análisis sobre las componentes del autovector principal del sistema en el espacio de frecuencias original en busca de una correlación con el CSS, pero en este caso separando el análisis por los grupos de preguntas ya mencionados. De este análisis concluimos que al tomar el índice completo se están promediando características electrofisiológicas antagónicas entre preguntas, provocando que los resultados de estos no tengan una correlación significativa. La banda gamma por ejemplo, en los primeros dos grupos está correlacionada positivamente en los primeros 20 segundos de la crisis, con un $\rho \approx 0,55$, mientras que el grupo 3 está correlacionado negativamente con un $\rho \approx -0,45$. Estos dos comportamientos se anulan al tomar en cuenta el índice completo, impidiendonos visualizar dicha correlación. De estos resultados concluimos que es necesario realizar una disgregación del índice CSS para observar características electrofisiológicas.

4.5. Análisis espacial

Luego de verificar que la proporción de electrodos involucrados, para cada una de las 4 áreas, no difería sustancialmente de la proporción de electrodos totales implantados, realizamos un análisis de correlación filtrando los contactos por las áreas donde fueron implantados.

Al tener una base de contactos tan diversa, en cuanto a la localización de estos se refiere, las características eléctricas pueden depender del área de donde provenga la señal analizada. Para realizar una mejor caracterización electrofisiológica del índice CSS disgregado, realizamos un análisis de correlación entre este y el PC para los contactos de cada una de las áreas. Gracias a esto pudimos observar como el coeficiente de Pearson en función del tiempo tenía diferentes comportamientos en función del área la cual observamos. Más aún, encontramos dos máximos de correlación altamente significativos. Para el grupo 3, en el área del lóbulo temporal del hemisferio izquierdo, el coeficiente de Pearson alcanza un valor $\rho = 0,84$. Y para el grupo 2, en el área del lóbulo temporal del hemisferio derecho, el coeficiente de Pearson alcanza un valor $\rho = 0,82$. Al filtrar la correlación tanto por grupos de preguntas como por áreas de los contactos logramos observar una correlación máxima $\rho = 0,84$ la cual es un 27 % más alta que el análisis a secas, el cual tiene un máximo de correlación con un valor $\rho = 0,66$. Producto de esta nueva metodología de análisis también se ven aumentada las significancias de los resultados. De esto concluimos que tanto la separación por preguntas como el filtrado por áreas de los contactos es necesario para discriminar comportamientos típicos de las señales electrofisiológicas.

4.6. Conclusión

Muchos de los métodos que discriminan la zona ictal de la interictal propuestos en trabajos previos requieren un entrenamiento extensivo de los algoritmos Buettner et al. [73], debido a que las características eléctricas de una crisis epiléptica varia de paciente a paciente, y en algunos casos, hasta de crisis a crisis de un mismo paciente. En este trabajo proponemos identificar las crisis solamente utilizando una desviación significativa de la varianza en las distribuciones de tensiones filtradas en frecuencia, sin importar la o las bandas de frecuencias en que este cambio suceda. El desempeño de este algoritmo está alrededor del 90 % en cuanto a área debajo de la curva ROC refiere. Si bien métodos más precisos ya han sido reportados Tzallas et al. [74], nuestro método tiene la ventaja de ser

totalmente transparente, no requerir entrenamiento, ser posible implementarlo en tiempo real (fijando nuevos tamaños de ventana acordes a esta aplicación), y no imponer requerimientos en la cantidad de datos en la zona ictal.

En un estado normal, la banda delta es la que posee mayor varianza. Para que el método funcione, la cantidad de potencia en cada banda tiene que ser comparada con la potencia de referencia, es decir, la potencia presente en la zona interictal. Desde un punto de vista metodológico, esto significa que debemos observar las variaciones en un espacio *simétrico* o *normalizado*, donde la varianza de diferentes frecuencias en la zona interictal están igualadas. En este espacio simétrico, el estado normal del paciente se representa en una distribución esférica, y las crisis son detectadas a partir de anomalías en esta forma.

Desviaciones en la varianza de las bandas de frecuencias intermedias se vuelven relevantes al evaluar el nivel de pérdida de conciencia del paciente, como mostramos en el análisis de las componentes del autovector principal. Varios trabajos de investigación comenzaron a buscar características espacio temporales de crisis con mayor o menor pérdida de conciencia Bonini et al. [75], Cámpora y Kochen [76], Arthuis et al. [72], Blumenfeld [68]. En particular Blumenfeld [68], asocia la pérdida de conciencia con el incremento de la sincronización en la banda alpha. En adición un incremento en la potencia de la banda theta ha sido previamente asociada con estados de mínima conciencia Blumenfeld [68], Schiff et al. [77]. Por lo tanto, estudios previos indican que las frecuencias intermedias son relevantes en el nivel de conciencia comprometido al momento de la crisis. Nuestro trabajo confirma estos resultados, ya que estos relacionan una mayor pérdida de la conciencia en crisis con aumentos en la potencia en el rango de 3-12 Hz, alrededor de los 50 s iniciada la crisis.

Nuestro análisis revela que las crisis con mayor disrupción de la conciencia son caracterizadas por tener autovectores que muestran grandes cantidades de potencia en la banda theta entre los 30 - 50 s después de iniciada la crisis. En un menor grado, el mismo efecto lo observamos en la cantidad de potencia de la banda alpha. En contraste, en la misma ventana temporal, las bandas delta y beta manifiestan la tendencia opuesta; Mayor índice CSS esta asociado con menor potencia. Para comparar estos resultados con las teorías actuales de la conciencia, notamos que las crisis complejas generadas en el lóbulo parietal a veces involucran una ola de disparos anormal en la actividad de la banda theta [68].

Se sabe desde hace mucho tiempo que los ritmos alpha están suprimidos durante la adquisición de información sensorial Berger [6], así como durante el procesamiento de información semántica Klimesch et al. [78, 79], Sauseng et al. [80], y en la detección consciente de estímulos Romei et al. [81]. De hecho, durante el estado fisiológico normal, la sincronización alpha es usualmente correlacionada funcionalmente con la inhibición de tareas cognitivas y motoras Klimesch et al. [82]. En contraposición, la actividad beta a sido asociada con eventos sensoriales y procesamiento de información en estado de vigilia. Nuestros resultados, en cuanto al aumento de potencia en los ritmos alpha y la disminución de potencia en beta durante las crisis con mayor pérdida de conciencia refiere, son consistentes con estos hallazgos previos.

En los últimos años de la década de los 80, varios estudios proponen que la conciencia requiere la sincronización de poblaciones de neuronas por ritmos de descarga en la banda de frecuencia gamma Cauller and Kulics [83], Gray et al. [84], Crick y Koch [85]. Nuestros resultados no confirman un rol prominente de potencia en la banda gamma, por lo menos en la ventana de tiempo donde las anomalías de la varianza son máximas. Este resultado contradictorio se alinea con resultados más recientes, en donde la banda gamma se asocia al proceso de reportar un procesamiento consciente de la información, más que realmente autopercibirla Kochet al. [27], Redinbaugh et al. [86].

Los lóbulos frontales y prefrontales han sido multiples veces a asociados a tareas ejecutivas Stuss et al. [87], y de interacción social Farrant et al. [88]. Estas funciones son consistentes con que las preguntas

asociadas a la interacción con el examinador parecen involucrar electrodos frontales y prefrontales.

Finalmente, existe un consenso general, en base a diversos estudios, en las funcionalidades mnemónicas del lóbulo temporal medial Mayes et al. [89], Ranganath y Charan [90]. Nuestros resultados con mayor significancia estadística reafirman las funcionalidades de esta área, al estar correlacionada la actividad eléctrica anormal en esta con la incapacidad del paciente de recordar la crisis y/o la presencia de amnesia postictal.

A nuestro saber, este es el primer estudio que no solo reporta el desempeño de un algoritmo de detección de crisis, sino también, en la detección de electrodos individuales involucrados en el comienzo y propagación de la crisis, y en encontrar correlación entre la varianza de cada una de las bandas de frecuencia y el índice CSS. Aún más, el análisis del índice CSS de una forma disgregada y espacial no tiene precedentes. Por lo tanto, creemos que este método tiene el potencial de caracterizar las crisis de forma espacial y temporal además de poder caracterizar aspectos cognitivos del episodio.

Apéndice A

Ubicación de contactos

Índice	Contacto	Área	Hemisferio	Región
1	InA1	LT	Der	Corteza auditiva superior
2	InA2	LT	Der	Corteza insular inferior
3	InA3	LT	Der	Corteza insular anteroinferior
4	InA4	LT	Der	Corteza insular anteroinferior
5	InA5	LT	Der	Pars opercularis frontal
6	InA6	LT	Der	Pars opercularis frontal
7	InA7	LT	Der	Giro Frontal Inferior
8	InA8	LT	Der	Giro Frontal Inferior
9	InP1	LT	Der	Hipocampo
10	InP2	LT	Der	Hipocampos
11	InP3	LT	Der	Corteza insular superior
12	InP4	LT	Der	Corteza insular superior
13	InP5	LT	Der	Corteza insular superior
14	InP6	LT	Der	Corteza insular and Pars opercularis frontal
15	InP7	LF	Der	Corteza motora (Brodmann)
16	InP8	LF	Der	Corteza motora (Brodmann)
17	InP9	LF	Der	.
18	Ami1	LT	Der	Amígdala y Tronco encefálico
19	Ami2	LT	Der	Amígdala anterior y corteza entorrinal
20	Ami3	LT	Der	Amígdala anterior y corteza entorrinal
21	Ami4	LT	Der	Amígdala anterior y corteza entorrinal
22	Ami5	LT	Der	Polo temporal (materia blanca)
23	Ami6	LT	Der	Polo temporal (materia blanca)
24	Ami7	LT	Der	Polo temporal (materia blanca)
25	Ami8	LT	Der	Polo temporal (T1-T2)
26	Ami9	LT	Der	.
27	HiC1	LT	Der	Ambient Cistern
28	HiC2	LT	Der	Ambient Cistern
29	HiC3	LT	Der	.
30	HiC4	LT	Der	.
31	HiC5	LT	Der	.
32	HiC6	LT	Der	.
33	HiC7	LT	Der	.
34	HiC8	LT	Der	.
35	HiC9	LT	Der	.

Tabla A.1: Ubicaciones de los primeros 35 contactos del paciente HEC 002.

Índice	Contacto	Área	Hemisferio	Región
36	Hes1	LT	Der	Cabeza de hipocampo
37	Hes2	LT	Der	Hipocampo medio anterior
38	Hes3	LT	Der	Hes
39	Hes4	LT	Der	Hes
40	Hes5	LT	Der	Hes
41	Hes6	LT	Der	Giro temporal (T1-T2)
42	Hes7	LT	Der	Giro temporal (T1-T2)
43	Hes8	LT	Der	Polo temporal y T2
44	Hes9	LT	Der	Polo temporal y T2

Tabla A.2: Ubicaciones de los últimos 8 contactos del paciente HEC 002.

Índice	Contacto	Área	Hemisferio	Región
1	CiA1	LF	Izq	Corteza cingulada anterior
2	CiA2	LF	Izq	Corteza cingulada anterior
3	CiA3	LF	Izq	Corteza cingulada anterior
4	CiA4	LF	Izq	Giro frontal medio (F2)
5	CiA5	LF	Izq	Giro frontal medio (F2)
6	CiA6	LF	Izq	Giro frontal medio (F2)
7	CiA7	LF	Izq	Giro frontal medio (F2)
8	CiA8	LF	Izq	Giro frontal medio (F2)
9	CiA9	LF	Izq	.
10	CiP1	LF	Izq	Materia blanca
11	CiP2	LF	Izq	Materia blanca, Giro Der
12	CiP3	LF	Izq	Materia blanca, Corteza orbitofrontal lateral
13	CiP4	LF	Izq	Corteza orbitofrontal lateral
14	CiP5	LF	Izq	Corteza orbitofrontal lateral
15	CiP6	LF	Izq	Giro frontal inferior
16	CiP7	LF	Izq	Giro frontal inferior
17	CiP8	LF	Izq	.
18	CiP9	LF	Izq	.
19	GRS1	LF	Izq	Giro frontal superior
20	GRS2	LF	Izq	Giro frontal superior y Corteza orbitofrontal media
21	GRS3	LF	Izq	Corteza orbitofrontal media
22	GRS4	LF	Izq	Giro medio frontal(F2)
23	GRS5	LF	Izq	Giro medio frontal(F2)
24	GRS6	LF	Izq	Giro medio frontal(F2)
25	GRS7	LF	Izq	Giro medio frontal(F2)
26	GRS8	LF	Izq	Giro medio frontal(F2)
27	GRS9	LF	Izq	Giro medio frontal(F2)
28	HCu1	LT	Izq	Hipocampo superior y ventrículo lateral
29	HCu2	LT	Izq	Corteza insular superior
30	HCu3	LT	Izq	Superior
31	HCu4	LT	Izq	Medio (T2)
32	HCu5	LT	Izq	Medio
33	HCu6	LT	Izq	Medio
34	HCu7	LT	Izq	Medio
35	HCu8	LT	Izq	.
36	HCu9	LT	Izq	.
37	HCz1	LT	Izq	Cabeza media de hipocampo
38	HCz2	LT	Izq	Cabeza media de hipocampo
39	HCz3	LT	Izq	Giro fusiforme inferior y superior
40	HCz4	LT	Izq	Giro fusiforme inferior y superior

Tabla A.3: Ubicaciones de los primeros 40 contactos del paciente HEC 005.

Índice	Contacto	Área	Hemisferio	Región
41	HCz5	LT	Izq	Medio (T2)
42	HCz6	LT	Izq	Medio (T2)
43	HCz7	LT	Izq	Medio (T2)
44	HCz8	LT	Izq	.
45	HCz9	LT	Izq	.

Tabla A.4: Ubicaciones de los últimos 5 contactos del paciente HEC 005.

Índice	Contacto	Área	Hemisferio	Región
1	AmI1	LT	Izq	Amígdala anterior superior
2	AmI2	LT	Izq	Amígdala anterior superior
3	AmI3	LT	Izq	Corteza insular anterior media
4	AmI4	LT	Izq	Corteza insular anterior (MB)
5	AmI5	LT	Izq	Corteza insular anterior inferior (MB)
6	AmI6	LT	Izq	Sulcus Lateral
7	AmI7	LT	Izq	Corteza superior
8	AmI8	LT	Izq	Corteza superior
9	AmI9	LT	Izq	.
10	HkI1	LT	Izq	Cabeza de hipocampo
11	HkI2	LT	Izq	Cabeza de hipocampo
12	HkI3	LT	Izq	Corteza insular (MB)
13	HkI4	LT	Izq	Corteza superior (MB)
14	HkI5	LT	Izq	Corteza superior (MB)
15	HkI6	LT	Izq	Corteza superior
16	HkI7	LT	Izq	Corteza superior
17	HkI8	LT	Izq	.
18	HkI9	LT	Izq	.
19	HqI1	LT	Izq	Cuerpo de hipocampo
20	HqI2	LT	Izq	Cuerpo de hipocampo
21	HqI3	LT	Izq	Giro fusiforme (MB)
22	HqI4	LT	Izq	Materia Blanca media
23	HqI5	LT	Izq	Materia Blanca media
24	HqI6	LT	Izq	Materia Blanca media
25	HqI7	LT	Izq	Materia Blanca media
26	HqI8	LT	Izq	.
27	HqI9	LT	Izq	.
28	AmD1	LT	Der	Amígdala
29	AmD2	LT	Der	Amígdala
30	AmD3	LT	Der	Corteza insular anterior inferior
31	AmD4	LT	Der	Corteza insular anterior inferior (MB)
32	AmD5	LT	Der	Corteza superior
33	AmD6	LT	Der	Corteza superior (MB)
34	AmD7	LT	Der	Corteza superior
35	AmD8	LT	Der	.
36	AmD9	LT	Der	.
37	HkD1	LT	Der	Cabeza de hipocampo
38	HkD2	LT	Der	Cabeza de hipocampo
39	HkD3	LT	Der	Corteza insular (MB)
40	HkD4	LT	Der	Corteza superior (MB)
41	HkD5	LT	Der	Corteza superior
42	HkD6	LT	Der	Corteza superior
43	HkD7	LT	Der	Corteza media
44	HkD8	LT	Der	.
45	HkD9	LT	Der	.

Tabla A.5: Ubicaciones de los primeros 45 contactos del paciente HEC 006.

Índice	Contacto	Área	Hemisferio	Región
46	HqD1	LT	Der	Cuerpo de hipocampo
47	HqD2	LT	Der	Cuerpo de hipocampo
48	HqD3	LT	Der	Corteza y giro fusiforme(MB)
49	HqD4	LT	Der	Materia blanca media
50	HqD5	LT	Der	Materia blanca media
51	HqD6	LT	Der	Corteza media
52	HqD7	LT	Der	Corteza media
53	HqD8	LT	Der	.
54	HqD9	LT	Der	.

Tabla A.6: Ubicaciones de los últimos 9 contactos del paciente HEC 006.

Índice	Contacto	Área	Hemisferio	Región
1	AmD1	LT	Der	Amígdala
2	AmD2	LT	Der	Amígdala
3	AmD3	LT	Der	Corteza insular
4	AmD4	LT	Der	Corteza superior (MB)
5	AmD5	LT	Der	Corteza superior (MB)
6	AmD6	LT	Der	Corteza superior (MB)
7	AmD7	LT	Der	Corteza superior (MB)
8	AmD8	LT	Der	.
9	AmD9	LT	Der	.
10	HkD1	LT	Der	Cabeza de hipocampo
11	HkD2	LT	Der	Cabeza de hipocampo
12	HkD3	LT	Der	Hipocampo y giro fusiforme
13	HkD4	LT	Der	Corteza media (MB)
14	HkD5	LT	Der	Corteza media (MB)
15	HkD6	LT	Der	Corteza media (MB)
16	HkD7	LT	Der	Corteza media (MB)
17	HkD8	LT	Der	.
18	HkD9	LT	Der	.
19	HqD1	LT	Der	Cuerpo de hipocampo
20	HqD2	LT	Der	Cuerpo de hipocampo
21	HqD3	LT	Der	Corteza media
22	HqD4	LT	Der	Corteza media (MB)
23	HqD5	LT	Der	Corteza media (MB)
24	HqD6	LT	Der	Corteza media (MB)
25	HqD7	LT	Der	Corteza media (MB)
26	HqD8	LT	Der	.
27	HqD9	LT	Der	.
28	AmI1	LT	Izq	Cabeza de hipocampo
29	AmI2	LT	Izq	Cabeza de hipocampo
30	AmI3	LT	Izq	Amígdala
31	AmI4	LT	Izq	Amígdala y corteza insular
32	AmI5	LT	Izq	Corteza superior (MB)
33	AmI6	LT	Izq	Corteza superior (MB)
34	AmI7	LT	Izq	Corteza superior (MB)
35	AmI8	LT	Izq	.
36	AmI9	LT	Izq	.
37	HkI1	LT	Izq	Cabeza de hipocampo
38	HkI2	LT	Izq	Cabeza de hipocampo
39	HkI3	LT	Izq	Hipocampo y giro fusiforme
40	HkI4	LT	Izq	Corteza media y materia blanca
41	HkI5	LT	Izq	Corteza media (MB)
42	HkI6	LT	Izq	Corteza media (MB)

Tabla A.7: Ubicaciones de los primeros 42 contactos del paciente HEC 008.

Índice	Contacto	Área	Hemisferio	Región
43	HkI7	LT	Izq	Corteza media (MB)
44	HkI8	LT	Izq	.
45	HkI9	LT	Izq	.
46	HqI1	LT	Izq	Cuerpo de hipocampo
47	HqI2	LT	Izq	Cuerpo de hipocampo
48	HqI3	LT	Izq	Giro fusiforme
49	HqI4	LT	Izq	Corteza media (MB)
50	HqI5	LT	Izq	Corteza media (MB)
51	HqI6	LT	Izq	Corteza media (MB)
52	HqI7	LT	Izq	Corteza media (MB)
53	HqI8	LT	Izq	.
54	HqI9	LT	Izq	.

Tabla A.8: Ubicaciones de los últimos 12 contactos del paciente HEC 008.

Índice	Contacto	Área	Hemisferio	Región
1	LPr1	LT	Izq	Materia blanca
2	LPr2	LT	Izq	Materia blanca
3	LPr3	LT	Izq	Giro frontal medio (MB)
4	LPr4	LT	Izq	Giro frontal medio (MB)
5	LPr5	LT	Izq	Giro frontal medio (MB)
6	LPr6	LT	Izq	Giro frontal medio (MB)
7	LPr7	LT	Izq	Giro frontal medio (MB)
8	Hca1	LT	Izq	Cabeza de hipocampo
9	Hca2	LT	Izq	Cabeza de hipocampo
10	Hca3	LT	Izq	Materia blanca superior
11	Hca4	LT	Izq	Materia blanca superior
12	Hca5	LT	Izq	Corteza superior
13	Hca6	LT	Izq	Corteza media
14	Hca7	LT	Izq	Corteza media
15	LPo4	LT	Izq	Caudate
16	LPo5	LT	Izq	Caudate
17	LPo6	LT	Izq	Caudate
18	LPo7	LT	Izq	Materia blanca
19	LPo8	LT	Izq	Materia blanca
20	LPo9	LT	Izq	Materia blanca
21	LPo10	LT	Izq	Materia blanca
22	GiPo1	LP	Izq	Giro postcentral (MB)
23	GiPo2	LP	Izq	Giro postcentral (MB)
24	GiPo3	LP	Izq	Corteza del giro postcentral
25	GiPo4	LP	Izq	Corteza del giro postcentral
26	Hes1	LT	Izq	Cuerpo de hipocampo
27	Hes2	LT	Izq	Cuerpo de hipocampo
28	Hes3	LT	Izq	Materia blanca superior
29	Hes4	LT	Izq	Materia blanca superior
30	Hes5	LT	Izq	Materia blanca superior
31	Hes6	LT	Izq	Corteza superior
32	Hes7	LT	Izq	Corteza superior
33	GiPr1	LT	Izq	Corteza insular (MB)
34	GiPr2	LT	Izq	Giro precentral (MB)
35	GiPr3	LT	Izq	Giro precentral (MB)
36	GiPr4	LT	Izq	Giro precentral (MB)
37	GiPr5	LT	Izq	Corteza del giro precentral
38	GiPr6	LP	Izq	Corteza del giro postcentral
39	GiPr7	LP	Izq	Corteza del giro postcentral

Tabla A.9: Ubicaciones de los 39 contactos del paciente HEC 010.

Apéndice B

Histogramas de p-values K-S

La Figura B.1 muestra, a modo de ejemplo, los histogramas de las distribuciones de p-values de una prueba K-S a datos de potencia en la banda alpha, a la izquierda para la zona interictal, y a la derecha para la zona ictal.

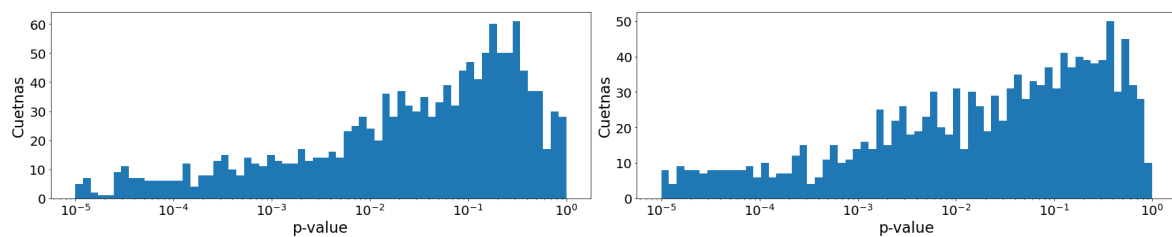


Figura B.1: Histogramas de p-values de una prueba K-S a datos de potencia en la banda alpha. Izquierda zona interictal, derecha zona ictal.

Apéndice C

Variaciones anormales en el componente principal

Al observar discontinuidades en el coeficiente de Pearson en la Figura 3.18 inspeccionamos individualmente los comportamientos de los componentes principales del sistema analizado. En la Figura C.1 se muestran 3 crisis las cuales el componente principal tiene un comportamiento discontinuo, producto de efectos de ventana.

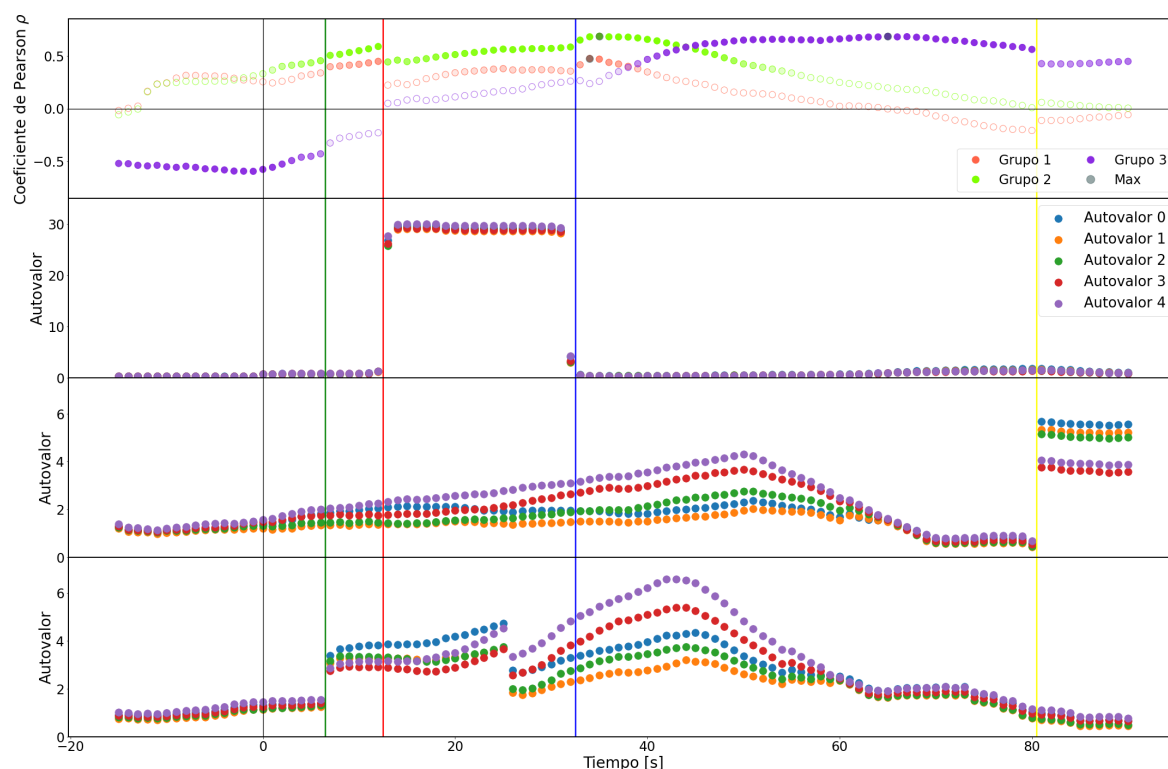


Figura C.1: Gráfico superior, coeficiente de Pearson entre PC y CSS disgregado en función del tiempo, para cada grupo. Gráficos inferiores, los 5 autovalores de 3 diferentes crisis, promediados en electrodos involucrados, con comportamientos discontinuos. Utilizamos líneas verticales de colores para marcar el momento de las discontinuidades.

De este grafico podemos concluir que las discontinuidades en el valor de la correlación entre el PC y el CSS disgregado, son producto de una discontinuidad en los valores del PC debido a efectos de ventana en lugares del registro donde hay anomalías de potencia.

Bibliografía

- [1] Roser, C. Platón. libro vii de la república. *Editorial Diálogo SL Noviembre*, 2001. 3
- [2] Kandel, E., Schwartz, J., Jessell, T., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. Principios de neurociencias-5. AMGH Editora, 2014. 3
- [3] Hertz, J. A. Introduction to the theory of neural computation. CRC Press, 2018. 3
- [4] Andersen, P., Bliss, T., Skrede, K. Unit analysis of hippocampal population spikes. *Experimental Brain Research*, **13** (2), 208–221, 1971. 4
- [5] Commons, W. File:simulationneuraloscillations.png — wikimedia commons, 2020. URL <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?title=File:SimulationNeuralOscillations.png&oldid=487649046>, [Online; accessed 16-November-2020]. 4
- [6] Berger, H. Über das elektroencephalogramm des menschen. *Archiv für psychiatrie und nervenkrankheiten*, **87** (1), 527–570, 1929. 4, 5, 44
- [7] Brazier, M., Cobb, W., Fischgold, H., Gastaut, H., Gloor, P., Hess, R., *et al.* Preliminary proposal for an eeg terminology by the terminology committee of the international federation for electroencephalography and clinical neurophysiology. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, **13** (4), 646–650, 1961. 4
- [8] Walter, W. G. The location of cerebral tumours by electro-encephalography. *The Lancet*, **228** (5893), 305–308, 1936. 4
- [9] Jung, R., Kornmüller, A. E. Eine methodik der ableitung iokalisierte potentialschwankungen aus subcorticalen hirngebieten. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, **109** (1), 1–30, 1938. 4
- [10] Seager, M. A., Johnson, L. D., Chabot, E. S., Asaka, Y., Berry, S. D. Oscillatory brain states and learning: Impact of hippocampal theta-contingent training. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **99** (3), 1616–1620, 2002. 4
- [11] Winson, J. Loss of hippocampal theta rhythm results in spatial memory deficit in the rat. *Science*, **201** (4351), 160–163, 1978. 4
- [12] Lega, B. C., Jacobs, J., Kahana, M. Human hippocampal theta oscillations and the formation of episodic memories. *Hippocampus*, **22** (4), 748–761, 2012. 4
- [13] Tesche, C., Karhu, J. Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **97** (2), 919–924, 2000. 4
- [14] Ekstrom, A. D., Caplan, J. B., Ho, E., Shattuck, K., Fried, I., Kahana, M. J. Human hippocampal theta activity during virtual navigation. *Hippocampus*, **15** (7), 881–889, 2005. 4

- [15] Lomas, T., Ivtzan, I., Fu, C. H. A systematic review of the neurophysiology of mindfulness on eeg oscillations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, **57**, 401–410, 2015. [4](#)
- [16] Lee, D. J., Kulubya, E., Goldin, P., Goodarzi, A., Girgis, F. Review of the neural oscillations underlying meditation. *Frontiers in neuroscience*, **12**, 178, 2018. [4](#)
- [17] Palva, S., Palva, J. M. New vistas for a-frequency band oscillations. *Trends in Neurosciences*, **30**. [5](#)
- [18] Baumeister, J., Barthel, T., Geiss, K.-R., Weiss, M. Influence of phosphatidylserine on cognitive performance and cortical activity after induced stress. *Nutritional neuroscience*, **11** (3), 103–110, 2008. [5](#)
- [19] Baker, S. N. Oscillatory interactions between sensorimotor cortex and the periphery. *Current opinion in neurobiology*, **17** (6), 649–655, 2007. [5](#)
- [20] Lalo, E., Gilbertson, T., Doyle, L., Di Lazzaro, V., Cioni, B., Brown, P. Phasic increases in cortical beta activity are associated with alterations in sensory processing in the human. *Experimental brain research*, **177** (1), 137–145, 2007. [5](#)
- [21] Zhang, Y., Chen, Y., Bressler, S. L., Ding, M. Response preparation and inhibition: the role of the cortical sensorimotor beta rhythm. *Neuroscience*, **156** (1), 238–246, 2008. [5](#)
- [22] McCormick, D. A., McGinley, M. J., Salkoff, D. B. Brain state dependent activity in the cortex and thalamus. *Current opinion in neurobiology*, **31**, 133–140, 2015. [5](#)
- [23] Kort, N. S., Cuesta, P., Houde, J. F., Nagarajan, S. S. Bihemispheric network dynamics coordinating vocal feedback control. *Human Brain Mapping*, **37** (4), 1474–1485, 2016. [5](#)
- [24] Van Deursen, J., Vuurman, E., Verhey, F., van Kranen-Mastenbroek, V., Riedel, W. Increased eeg gamma band activity in alzheimer’s disease and mild cognitive impairment. *Journal of neural transmission*, **115** (9), 1301–1311, 2008. [5](#)
- [25] Uhlhaas, P. J., Singer, W. Neural synchrony in brain disorders: Relevance for cognitive dysfunctions and pathophysiology. *Neuron*, **52** (1), 155–168, 2006. [5](#)
- [26] Hughes, J. R. Gamma, fast, and ultrafast waves of the brain: Their relationships with epilepsy and behavior. *Epilepsy & Behavior*, **13** (1), 25–31, 2008. [5](#)
- [27] Koch, C., Massimini, M., Boly, M., Tononi, G. Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nature Reviews Neuroscience*, **17** (5), 307–321, 2016. [5](#), [44](#)
- [28] Chang, B. S., Lowenstein, D. H. Epilepsy. *New England Journal of Medicine*, **349** (13), 1257–1266, sep. 2003. [5](#)
- [29] Fisher, R. S., Boas, W. v. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., *et al.* Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, **46** (4), 470–472, abr. 2005. [5](#)
- [30] McPhee, S. J., Hammer, G. D. (eds.) Pathophysiology of disease: an introduction to clinical medicine. 6^a ed^{ón}. New York: McGraw-Hill Medical, 2009. [5](#)
- [31] Goldberg, E. M., Coulter, D. A. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nature Reviews Neuroscience*, **14** (5), 337–349, mayo 2013. [5](#)

- [32] Pandolfo, M. Genetics of Epilepsy. *Seminars in Neurology*, **31** (05), 506–518, nov. 2011. 5
- [33] Longo, D. L. (ed.) Harrison's principles of internal medicine. 18^a ed^{ón}. New York: McGraw-Hill, 2012. 5
- [34] Eadie, M. J. Shortcomings in the current treatment of epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, **12** (12), 1419–1427, dic. 2012. 5
- [35] Bergey, G. K. Neurostimulation in the treatment of epilepsy. *Experimental Neurology*, **244**, 87–95, jun. 2013. 5
- [36] Martin-McGill, K. J., Jackson, C. F., Bresnahan, R., Levy, R. G., Cooper, P. N. Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, nov. 2018. 6
- [37] B. Witkin, L. An attachment to the johnson 210 stereotaxic instrument for the placement of deep electrodes. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **11** (4), 817–818, nov. 1959. 6
- [38] File:djb-221.jpg -nuevo método facilita neurocirugía para epilepsia, mayo 2017. URL <https://www.hospimedica.es/tecnicas-quirurgicas/articles/294769382/nuevo-metodo-facilita-neurocirugia-para-epilepsia.html>. 6
- [39] Tzallas, A. T., Tsipouras, M. G., Tsalikakis, D. G., Karvounis, E. C., Astrakas, L., Konitsiotis, S., & Tzaphlidou, M. Automated epileptic seizure detection methods: a review study. *Epilepsy-histological, electroencephalographic and psychological aspects*, págs. 75–98, 2012. 6
- [40] Orosco L, Garcés Correa A, Laciár E. Review: a survey of performance and techniques for automatic epilepsy detection. *J Med Biol Eng*, **33(6)**, 526–537, 2013.
- [41] Alotaiby, T. N., Alshebeili, S. A., Alshawhi, T., Ahmad, I., Abd El-Samie, F. E. EEG seizure detection and prediction algorithms: a survey. *EURASIP Journal on Advances in Signal Processing*, **2014** (1), 183, dic. 2014.
- [42] Ulate-Campos, A., Coughlin, F., Gaínza-Lein, M., Fernández, I. S., Pearl, P., Loddenkemper, T. Automated seizure detection systems and their effectiveness for each type of seizure. *Seizure*, **40**, 88–101, ago. 2016.
- [43] Boubchir, L., Daachi, B., Pangracious, V. A review of feature extraction for EEG epileptic seizure detection and classification. En: 2017 40th International Conference on Telecommunications and Signal Processing (TSP), págs. 456–460. Barcelona, Spain: IEEE, 2017. 6
- [44] Bartolomei, F., Chauvel, P., Wendling, F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral EEG. *Brain*, **131** (7), 1818–1830, jul. 2008. 6
- [45] Liu, Y.-C., Lin, C.-C., Tsai, J.-J., Sun, Y.-N. Model-Based Spike Detection of Epileptic EEG Data. *Sensors*, **13** (9), 12536–12547, sep. 2013. 6
- [46] Misiūnas, A. V. M., Meškauskas, T., Juozapavičius, A. On the implementation and improvement of automatic EEG spike detection algorithm. *Lietuvos matematikos rinkinys*, **56**, dic. 2015. 6
- [47] Wilson, S. B., Emerson, R. Spike detection: a review and comparison of algorithms. *Clinical Neurophysiology*, **113** (12), 1873–1881, dic. 2002. 6

- [48] Boubchir, L., Al-Maadeed, S., Bouridane, A. Haralick feature extraction from time-frequency images for epileptic seizure detection and classification of EEG data. *En: 2014 26th International Conference on Microelectronics (ICM)*, págs. 32–35. Doha, Qatar: IEEE, 2014. [6](#)
- [49] Boubchir, L., Al-Maadeed, S., Bouridane, A., Cherif, A. A. Time-frequency image descriptors-based features for EEG epileptic seizure activities detection and classification. *En: 2015 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*, págs. 867–871. South Brisbane, Queensland, Australia: IEEE, 2015. [6](#)
- [50] Schevon, C., Cappell, J., Emerson, R., Isler, J., Grieve, P., Goodman, R., *et al.* Cortical abnormalities in epilepsy revealed by local EEG synchrony. *NeuroImage*, **35** (1), 140–148, mar. 2007. [6](#)
- [51] Warren, C. P., Hu, S., Stead, M., Brinkmann, B. H., Bower, M. R., Worrell, G. A. Synchrony in Normal and Focal Epileptic Brain: The Seizure Onset Zone is Functionally Disconnected. *Journal of Neurophysiology*, **104** (6), 3530–3539, dic. 2010.
- [52] Evangelista, E., Bénar, C., Bonini, F., Carron, R., Colombet, B., Régis, J., *et al.* Does the Thalamo-Cortical Synchrony Play a Role in Seizure Termination? *Frontiers in Neurology*, **6**, sep. 2015. [6](#)
- [53] Wang, G., Sun, Z., Tao, R., Li, K., Bao, G., Yan, X. Epileptic Seizure Detection Based on Partial Directed Coherence Analysis. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics*, **20** (3), 873–879, mayo 2016. [6](#)
- [54] Edakawa, K., Yanagisawa, T., Kishima, H., Fukuma, R., Oshino, S., Khoo, H. M., *et al.* Detection of Epileptic Seizures Using Phase–Amplitude Coupling in Intracranial Electroencephalography. *Scientific Reports*, **6** (1), 25422, jul. 2016. [6](#)
- [55] Liu, Y., Wang, J., Cai, L., Chen, Y., Qin, Y. Epileptic seizure detection from EEG signals with phase–amplitude cross-frequency coupling and support vector machine. *International Journal of Modern Physics B*, **32** (08), 1850086, mar. 2018.
- [56] Cámpora, N. E., Mininni, C. J., Kochen, S., Lew, S. E. Seizure localization using pre ictal phase–amplitude coupling in intracranial electroencephalography. *Scientific Reports*, **9** (1), 20022, dic. 2019.
- [57] Behbahani, S., Dabanloo, N. J., Nasrabadi, A. M., Dourado, A. Prediction of epileptic seizures based on heart rate variability. *Technology and Health Care*, **24** (6), 795–810, nov. 2016. [6](#)
- [58] Kharbouch, A., Shoeb, A., Guttag, J., Cash, S. S. An algorithm for seizure onset detection using intracranial EEG. *Epilepsy & Behavior*, **22**, S29–S35, dic. 2011. [6](#)
- [59] Yinxia Liu, Weidong Zhou, Qi Yuan, Shuangshuang Chen. Automatic Seizure Detection Using Wavelet Transform and SVM in Long-Term Intracranial EEG. *IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering*, **20** (6), 749–755, nov. 2012.
- [60] Donos, C., Dümpelmann, M., Schulze-Bonhage, A. Early Seizure Detection Algorithm Based on Intracranial EEG and Random Forest Classification. *International Journal of Neural Systems*, **25** (05), 1550023, ago. 2015.
- [61] Heller, S., Hugle, M., Nematollahi, I., Manzouri, F., Dümpelmann, M., Schulze-Bonhage, A., *et al.* Hardware Implementation of a Performance and Energy-optimized Convolutional Neural

- Network for Seizure Detection. En: 2018 40th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society (EMBC), págs. 2268–2271. Honolulu, HI: IEEE, 2018.
- [62] Hugle, M., Heller, S., Watter, M., Blum, M., Manzouri, F., Dumpelmann, M., *et al.* Early Seizure Detection with an Energy-Efficient Convolutional Neural Network on an Implantable Microcontroller. En: 2018 International Joint Conference on Neural Networks (IJCNN), págs. 1–7. Rio de Janeiro: IEEE, 2018. [6](#)
- [63] Bryant, H. L., Segundo, J. P. Spike initiation by transmembrane current: a white-noise analysis. *The Journal of Physiology*, **260** (2), 279–314, sep. 1976. [7](#)
- [64] Real-time performance of a movement-sensitive neuron in the blowfly visual system: coding and information transfer in short spike sequences. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*, **234** (1277), 379–414, sep. 1988.
- [65] Samengo, I., Gollisch, T. Spike-triggered covariance: geometric proof, symmetry properties, and extension beyond Gaussian stimuli. *Journal of Computational Neuroscience*, **34** (1), 137–161, feb. 2013. [7](#)
- [66] Association, W. M., *et al.* World medical association declaration of helsinki. ethical principles for medical research involving human subjects. *Bulletin of the World Health Organization*, **79** (4), 373, 2001. [9](#)
- [67] Blumenfeld, H., Taylor, J. Why do seizures cause loss of consciousness? *The Neuroscientist*, **9** (5), 301–310, 2003. [11](#)
- [68] Blumenfeld, H. Impaired consciousness in epilepsy. *The Lancet Neurology*, **11** (9), 814–826, 2012. [11](#), [44](#)
- [69] Quraishi, I. H., Benjamin, C. F., Spencer, D. D., Blumenfeld, H., Alkawadri, R. Impairment of consciousness induced by bilateral electrical stimulation of the frontal convexity. *Epilepsy & behavior case reports*, **8**, 117–122, 2017. [11](#)
- [70] Bartolomei, F., Chauvel, P., Wendling, F. Epileptogenicity of brain structures in human temporal lobe epilepsy: a quantified study from intracerebral eeg. *Brain*, **131** (7), 1818–1830, 2008. [18](#), [30](#), [42](#)
- [71] Melisa, C. Potenciales extracelulares como descriptores del comportamiento en el lóbulo temporal., 2019. [30](#)
- [72] Arthuis, M., Valton, L., Regis, J., Chauvel, P., Wendling, F., Naccache, L., *et al.* Impaired consciousness during temporal lobe seizures is related to increased long-distance cortical–subcortical synchronization. *Brain*, **132** (8), 2091–2101, 2009. [31](#), [44](#)
- [73] Buettner, R., Frick, J., Rieg, T. High-performance detection of epilepsy in seizure-free eeg recordings: A novel machine learning approach using very specific epileptic eeg sub-bands, 2019. [43](#)
- [74] Tzallas, A. T., Tsipouras, M. G., Tsalikakis, D. G., Karvounis, E. C., Astrakas, L., Konitsiotis, S., *et al.* Automated epileptic seizure detection methods: a review study. *Epilepsy-histological, electroencephalographic and psychological aspects*, págs. 75–98, 2012. [43](#)

- [75] Bonini, F., Lambert, I., Wendling, F., McGonigal, A., Bartolomei, F. Altered synchrony and loss of consciousness during frontal lobe seizures. *Clinical Neurophysiology*, **127** (2), 1170–1175, 2016. [44](#)
- [76] Campora, N., Kochen, S. Subjective and objective characteristics of altered consciousness during epileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*, **55**, 128–132, 2016. [44](#)
- [77] Schiff, N. D., Nauvel, T., Victor, J. D. Large-scale brain dynamics in disorders of consciousness. *Current opinion in neurobiology*, **25**, 7–14, 2014. [44](#)
- [78] Klimesch, W., Doppelmayr, M., Pachinger, T., Russegger, H. Event-related desynchronization in the alpha band and the processing of semantic information. *Cognitive Brain Research*, **6** (2), 83–94, 1997. [44](#)
- [79] Klimesch, W., Doppelmayr, M., Schwaiger, J., Auinger, P., Winkler, T. Paradoxical'alpha synchronization in a memory task. *Cognitive Brain Research*, **7** (4), 493–501, 1999. [44](#)
- [80] Sauseng, P., Freunberger, R., Feldheim, J. F., Hummel, F. C. Right prefrontal tms disrupts interregional anticipatory eeg alpha activity during shifting of visuospatial attention. *Frontiers in psychology*, **2**, 241, 2011. [44](#)
- [81] Romei, V., Gross, J., Thut, G. On the role of prestimulus alpha rhythms over occipito-parietal areas in visual input regulation: correlation or causation? *Journal of Neuroscience*, **30** (25), 8692–8697, 2010. [44](#)
- [82] Klimesch, W., Sauseng, P., Hanslmayr, S. Eeg alpha oscillations: the inhibition–timing hypothesis. *Brain research reviews*, **53** (1), 63–88, 2007. [44](#)
- [83] Cauller, L., Kulics, A. A comparison of awake and sleeping cortical states by analysis of the somatosensory-evoked response of postcentral area 1 in rhesus monkey. *Experimental brain research*, **72** (3), 584–592, 1988. [44](#)
- [84] Gray, C. M., König, P., Engel, A. K., Singer, W. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, **338** (6213), 334–337, 1989. [44](#)
- [85] Crick, F., Koch, C. Towards a neurobiological theory of consciousness. En: Seminars in the Neurosciences, tomo 2, págs. 263–275. Saunders Scientific Publications, 1990. [44](#)
- [86] Redinbaugh, M. J., Phillips, J. M., Kambi, N. A., Mohanta, S., Andryk, S., Dooley, G. L., *et al.* Thalamus modulates consciousness via layer-specific control of cortex. *Neuron*, 2020. [44](#)
- [87] Stuss, D. T., Alexander, M. P. Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychological Research*, **63** (3-4), 289–298, ago. 2000. [44](#)
- [88] Farrant, A., Morris, R. G., Russell, T., Elwes, R., Akanuma, N., Alarcón, G., *et al.* Social cognition in frontal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **7** (3), 506–516, nov. 2005. [44](#)
- [89] Mayes, A., Montaldi, D., Migo, E. Associative memory and the medial temporal lobes. *Trends in cognitive sciences*, **11** (3), 126–135, 2007. [45](#)
- [90] Ranganath, C. A unified framework for the functional organization of the medial temporal lobes and the phenomenology of episodic memory. *Hippocampus*, **20** (11), 1263–1290, 2010. [45](#)

Publicaciones asociadas

Publicación científica

Time- and frequency-resolved covariance analysis for detection and characterization of seizures from intracranial EEG recordings (2020).

Melisa M. Capitán, Nuria Cámpora, Claudio S. Sigvard, Silvia Kochen and Inés Samengo.

Biological Cybernetics, doi: [10.1007/s00422-020-00840-y](https://doi.org/10.1007/s00422-020-00840-y)

Comunicación oral

Electrophysiological characterization of a behavioral index that quantifies the degree of loss of consciousness in epileptic seizures (2020).

Sebastián Sigvard, Melisa M. Capitán, Nuria Cámpora, Silvia Kochen and Inés Samengo.

SAN annual meeting 2020. youtu.be/n6KFqr63Azg

Comunicación oral

Detección automática de crisis epilépticas mediante un algoritmo no supervisado basado en análisis de componentes principales (2020).

Sebastián Sigvard, Melisa M. Capitán, Nuria Cámpora, Silvia Kochen and Inés Samengo.

AFA Reunion anual 2020. youtu.be/ejli5ovAG2E

E-Poster

Automatic identification and characterization of epileptic seizures in intracranial EEG records (2020).

Sebastián Sigvard, Melisa M. Capitán, Nuria Cámpora, Silvia Kochen and Inés Samengo.

Bernstein conference 2020.

drive.google.com/file/d/1fo65Q-qr5DqMR33v4L8g1wl0y3IEQzdn/view?usp=sharing

E-Poster

Electrophysiological characterization of a behavioral index that quantifies the degree of loss of consciousness in epileptic seizures (2020).

Sebastián Sigvard, Melisa M. Capitán, Nuria Cámpora, Silvia Kochen and Inés Samengo.

SAN annual meeting 2020.

drive.google.com/file/d/1TW3YRLIV-wzCHI93gHRmbHOeFYDCCf/view?usp=sharing

Agradecimientos

En cuanto a la motivación inicial para realizar este trabajo, quiero agradecer especialmente a Gino Natali y a Agustin Dall'Alba por haber sido las fundaciones de mi crecimiento personal en el transcurso de mis estudios en el instituto. Una ayuda enorme a mantener mi estabilidad emocional y psicológica se la debo a Maria del Mar Blanco, quien supo ser una gran compañera en momentos **muy** difíciles. Agradezco el apoyo de mis compañeros y futuros colegas al haber mantenido durante estos últimos tres años y medio una pasión constante por el conocimiento, el trabajo duro y las ganas de ayudar al otro. Gracias a Nicolas Morgan, “el Birra” y Nahuel Nuñez por entrenar, bailar y divertirse conmigo cada vez que era necesario, y las veces que no también. Una mención a Noam Abadi no puede faltar, desde que todas mis crisis existenciales han sido producto de charlas con este ser. Por ultimo quiero agradecer la fluidez y naturalidad muy características en la forma de ser de Inés, las cuales fueron de mucha ayuda para nutrirme como persona, llenándome de buenas formas, gestos y tratos.

